

**Tierexperimentelle Untersuchungen
bei Kaninchen über die Gewebeverträglichkeit
der Titanlegierungen**

Ti; Ti,5Al; Ti,5Al,2,5Fe; Ti,5Al,2,5Fe,1Ag

von

Joseph Ferstl

aus

Regensburg

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. F. P. Gall

**Tierexperimentelle Untersuchungen
bei Kaninchen über die Gewebeverträglichkeit
der Titanlegierungen**

Ti; Ti,5Al; Ti,5Al,2,5Fe; Ti,5Al,2,5Fe,1Ag

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Joseph Ferstl

aus

Regensburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan:	Professor Dr. W. Kersten
Referent:	Professor Dr. H. Beck
Korreferent:	Professor Dr. F. P. Gall

Tag der mündlichen Prüfung: 02.06.1980

INHALT

	<u>Seite</u>
EINFÜHRUNG	1
Übliche Werkstoffe - Titan	1
"Einheilen" von Implantate	2
Ursachen der Metallose	4
Arten der Implantatkorrosion	5
Klinische Zeichen und Häufigkeit der Metallose	10
Makroskopische Veränderungen des Gewebes bei Metallose	11
Histologische Veränderungen	11
Röntgenzeichen	12
Krebsauslösung durch Metallimplantate	12
FRAGESTELLUNG	13
PRINZIP DER METHODE	14
METHODE	16
Bemerkungen zur Methode	19
ERGEBNISSE	20
Röntgenbefunde	20
Histologische Beurteilung	21
Ergebnisse der Fe- und Al-Analysen	29
Auswertung der Eisenanalysen	38
Auswertung der Aluminium-Analysen	41
DISKUSSION	43
Titan-Basis-Legierungen	45

	<u>Seite</u>
Untersuchungen zur Gewebsverträglichkeit von Titan und Titanlegierungen	47 ff
Untersuchungen aus dem Bereich der Arbeitsmedizin	47
Untersuchungen an Organkulturen - Ergebnisse aus fremden und eigenen tier- experimentellen Untersuchungen	49 51
ZUSAMMENFASSUNG	66
LITERATURNACHWEIS	68

EINFÜHRUNG

Der Bedarf an metallischen Implantaten für die operative Knochenbruchbehandlung sowie den Ersatz von erkrankten oder verbrauchten Gelenkknöchenteilen steigt ständig (Beck, 1973). Metalle werden zur Fixierung in Form von Schrauben, Nägeln, Stiften, Platten, Bändern eingesetzt. Weitverbreitet ist die metallische Hüftgelenkprothese.

Neben Gold, Silber, Nickel, nichtrostenden Stählen sind es Chrom-, Kobald- und Molybdänlegierungen, die seit Jahrzehnten benutzt werden.

Seit einigen Jahren werden auch in zunehmendem Maße Körperimplantate aus Titanlegierungen verwendet. Titanlegierungen unterscheiden sich von den übrigen Legierungen auf Eisen- und Kobaldbasis ganz wesentlich in der Dichte ($d = 4,4 - 4,5 \text{ g/cm}^3$) und dem Elastizitätsmodul ($E = 11000 - 13000 \text{ kg/mm}^2$). Diese um etwa 40 - 50 % tieferen Werte bedingen bedeutend niedrigere Implantatgewichte, was jedoch auf Kosten der Steifigkeit des Implantats geht. Die elastische Deformation ist bei einer gegebenen Biegebelastung an einem Titanimplantat demnach etwa doppelt so groß wie an einem gleich dimensionierten Implantat aus einer Eisenbasis- oder Kobaldbasislegierung (Semlitsch, 1972).

Das Metall ist in kaltem Zustand verform- und leicht zerspannbar und somit leicht zu bearbeiten (Contzen). Die Flugzeugindustrie, die Titanlegierungen zur Herstellung von Turbinen verwendet, besitzt große Erfahrung bei der Herstellung von besonders hochwertigen Titanwerkstoffen.

Weiterführende Untersuchungen und Aussagen aus der

Sicht des Werkstoffwissenschaftlers über die Eignung und die Vorzüge des Titans und seiner Legierungen zur Anwendung bei speziellen alloplastischen Problemstellungen können bei Zwicker (1956) bzw. bei Zwicker und Schmid (1976) nachgelesen werden.

Für die Eignung metallischer Werkstoffe zur Herstellung von gewebefreundlichen Implantaten sind mehrere zusammenhängende Faktoren ausschlaggebend: Chemische Zusammensetzung, Herstellungsmethode, Gefügezustand, Korrosionseigenschaften und mech. Festigkeit (Süry).

"Einheilen" von Implantate

Nach der Auffassung von Eisenreich und Contzen läuft der Einheilungsvorgang von Allenthesen etwa folgendermaßen ab: Bei einem Knochenbruch und bei einer operativen Einbringung des Implantates treten zuerst Blutungen und Nekrosen auf. Durch die autolytischen Produkte des Blutes und des abgestorbenen Gewebes bildet sich eine lokale Entzündung aus. Der pH-Wert der normalerweise 7,3 beträgt, sinkt in den saueren Bereich ab. Der Knochen wird demineralisiert. Es bildet sich ein Fibrinnetz, in das sich differenzierte Bindegewebszellen einlagern. Bei einem metallischen, stabilen Implantat entfallen immunologische Reaktionen und der Körper vermag nicht den chemisch stabilen Werkstoff zu zerstören oder aufzulösen. Es kommt daher zu einem frühen Erschöpfen der exsudativen Reaktionsphase. Erst mit dem Wiederanstieg des pH-Wertes schlägt sich der gelöste Kalk auf dem Fibrinnetz nieder. Nach der Resorption des Fibrins und der Leukozyten umlagern nun die zu Fibrozyten ausgereiften Bindegewebszellen die Oberfläche des Fremdkörpers und schließen sich zu einer festen

Hülle um das Implantat zusammen. Die innere Oberfläche dieser Bindegewebskapsel ist endothelartig und liegt entweder dem Implantat an oder ist durch einen Flüssigkeitsspalt getrennt. Nach einiger Zeit sind weder in der Kapsel noch in der Umgebung entzündliche Zellelemente nachweisbar.

Der Fremdkörper wird somit durch die Bindegewebsproliferation vom Körper zwar isoliert, bleibt aber in seiner Form für längere Zeit unverändert im Körper und kann somit als Gewebersatz oder als Gewebsstütze dienen. Dabei sind die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Implantates von entscheidender Bedeutung, da sie das Ausmaß der ausgelösten Fremdkörperreaktion bestimmen, sowohl hinsichtlich der Auswirkungen auf das Implantat als auch in bezug auf die Stärke der Bindegewebsproliferation. Diese Fremdkörperreaktion beeinflusst in den meisten Fällen den therapeutischen Effekt ungünstig. Der angestrebte optimale therapeutische Effekt ist nicht nur die Tolerierung durch das körpereigene Gewebe, sondern die Verbindung zwischen ortsständigem Gewebe und Implantat zu einer funktionellen Einheit.

Dieser Idealzustand tritt leider nicht immer ein. Nicole wies in seiner Veröffentlichung "Metallschädigung bei Osteosynthesen" bereits 1947 darauf hin, daß von metallischen Implantaten eine mechanische, biologische, chemische und physikalisch-chemische Reizwirkung auf das umliegende Gewebe ausgeübt wird.

Die durch diese Reizwirkung entstehenden lokalen Weichteil- und Knochenschädigungen, sowie alle unspezifischen Entzündungen in der Nähe von Allenthesen, die alleine auf den Fremdkörper aus Metall zurückzuführen sind, werden als Metallose bezeichnet.

Als Ursachen der Metallose sind nach Contzen folgende zu nennen:

Mechanische Ursachen: Zerstörung und Verdrängung des Gewebes durch die Einbringung des Implantates und durch eine abnorme mechanische Konstellation (Nicole). Da für das Implantat als Fremdkörper eine gewebliche Vereinigung unmöglich ist und nur eine feste Verankerung erreicht werden kann, ist die Arndt-Schulztesche Regel, die besagt, daß ständig geringe Reize die Vitalität des Gewebes steigern und daß übermäßige Reize die Vitalität des Gewebes mindern, besonders zu beachten. Nach dem Wolfschen Transformationsgesetz bedeutet dies für den Knochen, daß ein ständiger geringer Druck die Knochenneubildung anregt, während ein zu starker Druck zur Knochenatrophie führt.

Nach Seyfarth (1955) und Nicole (1947) entsteht bei zu starkem Druck eine Druckatrophie des Knochens, die ihrerseits zu einer Lockerung der Verankerung führt. Die hieraus resultierende Prothesenlockerung führt über eine Verschlechterung der statischen Verhältnisse zu einem weiteren Knochenabbau an der neuen Auflagefläche. Dieser circulus vitiosus wurde von Nicole "abnorme mechanische Konstellation" genannt. Sie führt neben anderem auch zu einer Schädigung des Implantatlagere und zu einer Schädigung des Implantates selbst.

Chemische, physikalisch-chemische Ursachen, die in diesem Falle als Korrosion des Implantatmetalls meist umschrieben werden können:

Korrosion ist eine Materialzerstörung durch chemische und elektrochemische Prozesse. Entsprechend dem zweiten Hauptsatz der Thermodynamik besitzen die Metalle das Bestreben in den thermodynamisch günstigeren Zustand ihrer mineralischen Verbindungen zurückzukehren (Müller, 1970).

Im elektrolytischen Milieu, wie es im Körper vorgefunden wird, korrodieren Metalle immer durch elektro-chemische

Prozesse auf Grund ihrer Elektronenleitfähigkeit (Contzen).

Nach Süry (1976) sind verschiedene Formen der Korrosion bei Implantaten möglich:

Allgemeine Korrosion (+ Passivzustand)

Galvanische Korrosion

Lochfraßkorrosion

Spaltkorrosion

Spannungskorrosion

Korrosionsermüdung

Depassivierung durch Verschleiß

Allgemeine oder elektrolytische Korrosion:

Nach Vetter (1961) ist die allgemeine Korrosion prinzipiell ein elektrochemischer Vorgang, bei welchem die entscheidende Reaktion darin besteht, daß Metallionen aus dem gebundenen, kristallinen Zustand in die Elektrolytphase oder in diejenige des Reaktionsproduktes übergehen. Dabei entstehen entweder hydratisierte Metallionen oder schwerlösliche Verbindungen des Metalls mit Bestandteilen der Elektrolyte.

Um das Korrosionsverhalten verschiedener Metalle zu charakterisieren wird eine Potentialdifferenz zu einer Bezugselektrode gemessen. Als Bezugselektrode wird dabei meist eine Normalwasserstoffelektrode bzw. eine Kalomelelektrode verwendet. Durch ordnen nach steigenden Potentialen entsteht eine galvanische Reihe, die nur auf einen bestimmten Elektrolyten bezogen Gültigkeit hat.

Da die Korrelation zwischen Ruhepotential und der klinischen Beobachtung von Korrosion an verschiedenen Metallen und Legierungen nicht befriedigte, entwickelten Clarke und Hickmann (1953) eine spezielle Meßtechnik.

Bei dieser Methode wird ein sogenannter "anodic back electromotive force" (= ABE) gemessen. Dabei wird das ABE eines rotierenden Stabes aus dem Testmaterial und einer Kalomelelektrode in Pferdeserum gemessen.

Einige ABE-Werte aus dieser Reihe:

Titan	+ 3500 mV
Platin	+ 1450 mV
Gold	+ 1000 mV
Vitallium	+ 650 mV
AISI 316 (V4A)	+ 480 mV
Nickel	+ 200 mV
AISI 302 (V2A)	+ 300 mV
Chromstahl	+ 75 mV
Kupfer	- 30 mV
Kobald	- 350 mV
Unleg.Stahl	- 480 mV
Reines Eisen	- 500 mV

Galvanische Korrosion

Die Galvanische Korrosion ist eine Form der allgemeinen Korrosion und wird eingeteilt in eine Autokorrosion durch die Bildung von Lokalelementen und in eine Korrosion, die ausgelöst wird durch die Kombination von Metallen, die an verschiedenen Stellen in der ABE-Reihe stehen.

Nach Wagner und Traud (1962) bilden sich an inhomogenen Metalloberflächen Lokalelemente aus. Inhomogene Oberflächen trifft man bei allen Metallen an, besonders aber bei Legierungen, da sie sich durch eine polykristalline Struktur auszeichnen und die einzelnen Kristallite untereinander Lokalelemente bilden können. Sowohl an dem Kombinationselement wie an dem Lokalelement finden Metall-

abbauvorgänge statt, entsprechend einem galvanischen Element. Dabei wird an der Anode bzw. an dem in der ABE-Reihe tieferen Metall abgebaut.

Alle bisher genannten Korrosionsformen und damit auch die ABE-Werte werden unter anderem durch eine besondere Eigenschaft verschiedener Metalle beeinflusst, die Passivität genannt wird. Metalle bauen eventuell porenfreie passive Schichten auf, die von Elektronen, nicht aber von Ionen durchwandert werden können. Diese Schichten besitzen eine Dicke von $1/200000$ mm, sind chemisch sehr beständig und dämpfen die Korrosionsreaktionen auf insignifikante Werte (Contzen).

Nur dieser Neigung der Metalle eine Passivitätsschicht und damit hohe ABE-Werte auszubilden bzw. zu besitzen, ist es zu verdanken, daß die Metalle nicht als Lokalelemente der Korrosion verworfen sind. Der Passivität ist es zuzuschreiben bzw. von ihr ist es abhängig, daß ein Metall für die Implantierung geeignet ist.

Auch bei der Lochfraßkorrosion kommt der Passivität eine entscheidende Bedeutung zu. Diese Form der Korrosion tritt dann auf, wenn die Passivitätsschicht durchbrochen wird. Dies tritt nach Tomashov (1964) dann auf, wenn ein Werkstoffschaden vorliegt, oder wenn hohe Halogenionenkonzentrationen auftreten, oder wenn stärkere lokale pH- und O_2 -Schwankungen auftreten. Diese ungünstige Situation ist bei jeder Implantierung gegeben, da sowohl Chlorionen als auch pH- und O_2 -Schwankungen praktisch immer zu finden sind.

Pourbaix (1965) hat aber darauf hingewiesen, daß eine Lochfraßkorrosion nur bei Metallen anzutreffen ist, die in der ABE-Reihe unter dem Wert + 600 mV zu liegen kommen. Bei Titan, das einen ABE-Wert von + 3500 mV besitzt, tritt

also diese Form der Korrosion nicht auf, während sie bei Chrom-Nickel-Stählen besonders häufig ist.

Spannungskorrosion

Nach Jesper und Grüzner (1964) führen Zugbelastungen auf das Implantat, die Einwirkung eines spezifisch angreifenden Mediums und die Neigung des Werkstoffes zur Spontankorrosion zur Ausbildung der Spannungskorrosion. Dabei durchbrechen Halogenionen, meist Chlor-Ionen, an besonders belasteten Stellen die Passivschicht. Es bilden sich feine Risse, die ständig größer werden und schließlich zum Bruch des Implantats führen. Besonders dann, wenn die Belastungen des Implantats die Fließgrenze des Werkstoffes überschreiten, d.h. wenn die Verformung des Werkstoffes über seine Elastizitätsgrenze hinausgeht, ist die Spannungskorrosion besonders häufig.

Bei der Korrosionsermüdung, der Depassivierung durch Verschleiß und bei der Reibungskorrosion sind die Verhältnisse ähnlich. Reibung und Verschleiß wirken Passivitätsmindernd (Kunz, Schwabe, 1964). So werden z.B. an nicht kraftschlüssigen Schrauben ständig Korrosionsprodukte, meist Oxydate, gebildet. Diese Formen gewinnen zusammen mit der Spannungskorrosion besonders bei abnormen mechanischen Konstellationen eine tragende Bedeutung.

Wie oben erwähnt, werden alle Korrosionsvorgänge an metallischen Allenthesen nur durch die Passivitätsschicht, die eine Dicke von 30 Atomabständen besitzt, vermieden. Einen ungefähren Anhalt für die Stabilität der Passivität gibt der ABE-Wert des entsprechenden Werkstoffes.

Nach den Vorstellungen der elektrochemischen Kinetik befindet sich die Passivitätsschicht in einem Fließgleichgewicht zwischen aufbauenden Reaktionen an der Grenzschicht Schicht/Metall und abbauenden Reaktionen an der Grenzschicht Schicht/Gewebe.

Um die Passivitätsschicht aufrechtzuerhalten, muß also ein ständiger Ionenstrom vom Metall zum Gewebe fließen und dort vom Gewebestoffwechsel bewältigt werden.

Von Henschen und Gerlach konnte bereits 1934 und von Nicole 1947 durch spektralanalytische Methoden diese Anreicherung von Metallionen in der Umgebung von Implantaten qualitativ nachgewiesen werden.

Ferguson und Laing stellten 1960 ein stationäres Gleichgewicht der Metallionenkonzentration fest zwischen Korrosionsgeschwindigkeit und gleichzeitiger Elimination aus dem Gewebe.

Ferguson (1962) konnte auch noch nachweisen, daß der Stoffwechsel dazu in der Lage ist, diese Ionen zu eliminieren, da es ihm gelang nachzuweisen, daß hauptsächlich die toxischen Komponenten der Legierungen in den Ausscheidungsorganen angereichert werden um dann ausgeschieden zu werden.

Nach Contzen sind Zusammenhänge zwischen klinischen Symptomen und dem Metallionenumsatz, der zur Erhaltung der Passivität notwendig ist, nicht bekannt.

Nach Contzen entstehen aber immer dann, wenn die Eliminationskapazität des Gewebes für Ionen überschritten wird, schwerlösliche Verbindungen der Metallionen mit Bestandteilen des Elektrolyten. Diese Verbindungen werden durch Konzentrationsfällung als Schuttnester im Gewebe eingelagert und abgekapselt.

Dies geschieht besonders dann, wenn weit über die Passivität hinaus Korrosionsvorgänge stattfinden. Diese schwerlöslichen Verbindungen können sich inter- und intrazellulär ablagern und die Vitalität des Gewebes schon durch ihre Menge als auch durch ihre Toxizität schädigen. Diese Schädigungen werden mit dem schon oben erwähnten Begriff Metallose beschrieben.

Klinische Zeichen und Häufigkeit der Metallose

Schuster untersuchte an der Chir. Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München 1823 Osteosynthesefälle auf Metallosezeichen. Er fand in seiner Klinik, in der hauptsächlich die handelsüblichen V4A-Stahl Implantate der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen und Vitallium-Endoprothesen verwendet werden, bei diesen 1723 Patienten 79 Metallofefälle. Dies ergibt eine Metallosehäufigkeit von 4,8 %. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß zum Beispiel Vitalliumprothesen keine Metallose zeigten, während die Metallose bei Verplattungen mit Implantaten aus V4A-Stahl mit 10,85 % relativ häufig auftrat. Von den 79 Patienten überwogen bei 31 Patienten die mechanischen und beim Rest die elektrochemischen Komponenten als Hauptursache der Metallose.

Als klinische Zeichen der Metallose wurden von Schuster die klassischen Entzündungssymptome wie Schmerz, Rötung, Schwellung und erhöhte Hauttemperatur über den Implantaten bei fehlendem bakteriellen Infekt gewertet. Ferner betrachtete er Sekretionen, Fisteln, Nekrosen und lokal toxische Erscheinungen wie Schuppen und Schorfbildung über den Schrauben, Platten und Nägeln als typische Hinweise auf eine Metallose.

Dabei sollen sich nach Schuster die mechanischen Faktoren meist schon nach kurzer Zeit durch klinische Beschwerden bemerkbar machen. Meist ist nur eine Schraube, eine Cerclage oder ein Drahtstift die Ursache. Die Beschwerden klingen nach Beseitigung des Störfaktors rasch ab.

Einen objektiven Befund einer elektroenergetischen und chemischen Metallose fand Schuster in der Regel erst 6 bis 8 Wochen nach der Osteosynthese. Die Entzündungszeichen hielten dann während der gesamten Implantationsdauer rezidivierend oder kontinuierlich an.

Makroskopische Veränderungen des Gewebes bei Metallose

Häufig ist die Zerstörung und Verdrängung des Gewebes durch Druck sehr deutlich. Nekrosen, Fisteln, Knochenauflösung und andere Entzündungszeichen sind gelegentlich neben starker Verfärbung des Implantatbettes sehr auffällige Befunde.

Histologische Veränderungen

Die aktiven Fremdkörper bzw. instabile Metallimplantate üben eine stark entzündliche Reaktion durch elektrochemische Kräfte und korrosiven Metallzerfall auf ihre Umgebung aus. Es bildet sich ein entzündliches Infiltrat mit zahlreichen Leukozyten, Makrophagen und Fibroblasten aus. Charakteristisch für ihren schädigenden Einfluß auf die Zellteilung ist die Entstehung von sogenannten Fremdkörperriesenzellen, die feinste Fremdkörper ganz umschließen und aus dem Gewebeverband herauslösen können. Unspezifische, chronisch-entzündliche Infiltrate, Eisen-

Kalk-Inkrustationen, Fremdkörpergrannulome, Rundzellenansammlungen, Fremdkörperriesenzellen und Makrophagen findet man in der Nachbarschaft von Implantaten.

Röntgenzeichen

Es finden sich auf dem Röntgenbild gelegentlich Zeichen der bindegewebigen Kapsel mit Kalkeinlagerungen. Je unverträglicher das Metall ist und je schlechter die biochemische Konstellation ist, desto dicker ist die Kapsel. Gelegentlich zeigt sich auch eine Entkalkung des Knochens unter dem Implantat oder eine vollständige Hemmung der Knochenheilung mit einem Funktionsverlust der anfangs stabilen Osteosynthese.

Krebsauslösung durch Metallimplantate

Schinz und Uelinger (1942) konnten mit Chrom, Kobalt und Arsen bei Kaninchen, Heath (1954) mit Chrom bei Ratten, Richmond (1960) mit Eisenhydroxyd bei Ratten und Druckrey (1957) mit Quecksilber bei Ratten bösartige Neubildungen auslösen.

1962 wies aber Clayson darauf hin, daß diese Untersuchungen nicht als beweisend angesehen werden sollen, da zu wenig Tiere getestet wurden und Ratten ohnehin zur spontanen Sarkombildung neigen.

Bauer (1963) weist darauf hin, daß bei Verwundeten aus den beiden Weltkriegen oft jahrzehntelang Granatsplitter im Körper verblieben und praktisch nie eine bösartige Neubildung nachweisbar war. Sollte dennoch einmal eine bösartige Geschwulst auftreten, so hält Bauer weitere Faktoren, wie Infektion, Fistelbildung,

Röntgenstrahlen, für die entscheidenden Ursachen. Nach Contzen spricht jede Erfahrung dagegen, daß eine chemisch stabile, elektrogeneretisch inaktive Metallegierung beim Menschen Tumoren auslösen. Nothdurft (1955) konnte allerdings eine Abhängigkeit nachweisen, die bei Metallimplantaten ähnlich wie bei Kunststoffimplantaten zwischen der Form und Flächengröße des Implantates und der Sarkomentstehung besteht.

Abschließend ist noch darauf hinzuweisen, daß fast alle Gewebsveränderungen durch Metallimplantate durch deren Entfernung reversibel sind.

Fragestellung

Die vorliegende Untersuchung geht von folgenden Fragen aus:

Welche Reaktionen werden im Gewebe ausgelöst durch die Legierungen

Ti

Ti, Al5

Ti, Al5, Fe2,5

Ti, Al5, Fe2,5, Ag1 (?)

Wie unterscheiden sie sich von der bewährten herkömmlichen Implantatlegierung AISI-316 auf Eisenbasis?

Wie sind die durch diese Untersuchung erzielten Ergebnisse für die Klinik zu interpretieren ?

Prinzip der Methode

Schuster (1975), der sehr aufwendige tierexperimentelle Metalloseuntersuchungen durchführte, weist darauf hin, daß die elektroenergetischen und chemischen Metallosen erst 6 bis 8 Wochen nach der Osteosynthese einen objektiven Gewebsbefund zeigen, der dann während der Implantationsdauer rezidivierend oder kontinuierlich in Form von Entzündungsreaktionen anhält.

Bei aktivierungsanalytischen Messungen konnte Schuster aber einen kontinuierlichen Anstieg der Implantatbestandteile im sich ausbildenden Bindegewebsmantel und im unmittelbar anliegenden Muskelgewebe mit einem Maximum der Konzentration etwa 10 bis 14 Wochen nach der Implantation feststellen. Das zeitliche Verhalten der einzelnen Metalle war dabei unabhängig davon, ob Legierungen oder Reinetalle implantiert wurden. Unterschiede ergaben sich nur in den Metallkonzentrationen in Abhängigkeit von dem prozentualen Anteil der Legierung, von der Oberflächenbeschaffenheit und von der unterschiedlichen Abtransportgeschwindigkeit der einzelnen Metalle.

Ferner konnte Schuster nachweisen, daß die Fremdmetallanreicherung mit zunehmendem Abstand von dem Implantat abnimmt. Im Abstand von 4 cm und in den unbehandelten Extremitäten der Versuchstiere konnte er keine Anreicherung feststellen und damit eine diffuse Verteilung der Korrosionsprodukte im Körper ausschließen.

Eine ähnliche zeitliche Abhängigkeit der Umbauvorgänge konnten Gördes, Kossyk und Holländer (1974) in den Ti-
biaknochen des Kaninchen nach Osteotomien nachweisen.

In der zweiten Woche nach der Osteosynthese setzte ein lebhafter Knochenumbau ein, der in der vierten bis sechsten Woche besonders ausgeprägte ist. In der 12. Woche ist der Knochenumbau gewöhnlich noch sehr aktiv. In der 24. Woche finden sich nur noch einzelne Umbauzonen.

Schuster (1975) führte auch Röntgenkontrollen durch. Es zeigte sich, daß die bindegewebige Kapsel umso dicker ist, je unverträglicher das Metall und je schlechter die biomechanische Konstellation ist.

METHODE

Für den Versuch wurden weibliche Kaninchen mit einem Durchschnittsalter von 12 Monaten und einem Gewicht von 3 - 4 kg verwendet.

Die Narkose wurde mit 50 - 100 mg Ketamin-Base (Ketanest^R) intramuskulär eingeleitet und dann mit 100 - 150 mg Pentobarbital (Nembutal^R) intravenös fortgeführt.

Durch einen seitlichen Zugang wurde an der Femurvorderseite eine Vierlochplatte der entsprechenden Legierung angeschraubt, ohne vorher eine Osteotomie vorgenommen zu haben.

Bei den ersten Versuchstieren wurde nur an einer Seite eine Platte angeschraubt. Später wurde an beiden Femurknochen des Versuchstieres Implantationen vorgenommen, um eine möglichst gleichmäßige mechanische Belastung herbeizuführen. Dabei wurde prinzipiell für beide Implantate die gleiche Legierung verwendet.

Insgesamt wurden 46 Implantationen vorgenommen, 50 Gewebsproben für die analytischen Messungen und 72 Gewebsproben für die histologischen Untersuchungen entnommen, und 83 Analysen durchgeführt.

Nach der Implantation wurden die Oberschenkel in zwei Ebenen geröntgt und vor der Probenentnahme noch einmal. Zur Probenentnahme wurden die Tiere in verschiedenen Abständen getötet. Die Tiere mit Nr. 0167-0173 nach 10 - 12 Wochen, Nr. 0174-0180 nach 24 - 26 Wochen und Nr. 55-59 nach 12 - 13 Wochen.

Bei allen Tieren wurde für die histologische Untersuchung eine Knochenscheibe entnommen, die unter der Platte zu liegen kam. Ferner wurde ein Stück Kapsel und Muskelgewebe entnommen, das etwa in der Mitte unmittelbar auf der Platte zu liegen kam.

Verwendet wurden die Legierungen :

Nr. 2617 = Ti

2618 = Ti, 5Al

2619 = Ti, 5Al, 2,5Fe

2620 = Ti, 5Al, 2,5Fe, 1Ag

und eine herkömmliche Legierung aus AISI 316 V4A Stahl der Firma Synthes^R (Fe, O, 0,03C, 17Cr, 2Mn, 3Mo, 10Ni).

Bei den Tieren 0174-180 und 55-59 wurden noch weitere Proben für die atomabsorptionsspektroskopischen Analysen entnommen. Jeweils eine 2x1x1 cm große Probe aus dem Kapselgewebe und dem Muskelgewebe unmittelbar über der Platte, eine Probe aus dem etwa 2 cm über der Platte liegenden Muskelgewebe und eine weitere dritte Probe aus dem Muskelgewebe einer vorderen, unbehandelten Extremität.

Die auf Titanbasis hergestellten Legierungen wurden im Institut für Werkstoffwissenschaften der Universität Erlangen-Nürnberg angefertigt.

Schwammtitan wurde als Ausgangssubstanz verwendet. Im Elektronenstrahl-ofen wurde die Ausgangssubstanz in einem Vakuum von 5×10^{-5} Torr kompaktiert und gereinigt. Anschließend wurden die anderen Metalle zugewogen und im Lichtbogenofen bei 500 Torr und Schutzgas Argon legiert. Im Lichtbogen wurde mehrfach umgeschmolzen, um eine bessere Homogenität der Legierung zu erreichen. Es wurden Schmelzzigarren hergestellt, die in spanabhebender Technik zu Platten und Schrauben weiterverarbeitet wurden. Die Oberfläche wurde mit der Hand poliert und abschließend wurden Fettsuren durch Ultraschall entfernt.

Die Proben für die histologische Untersuchung wurden mit Formalin fixiert, in einem Gemisch aus Ameisensäure und Salzsäure entkalkifiziert und anschließend in

Parablastein eingebettet. Vom paraffinierten Block wurden mit dem Mokrotom Schnitte angefertigt, die in HE-Färbung bzw. in Van Gison-Färbung angefärbt wurden.

Die Bestimmung von Eisen, Aluminium und Chrom in den Gewebeproben wurde von dem Institut für Arbeitsmedizin der Universität Erlangen durchgeführt.

Prinzip der Bestimmung: Definierte Gewebemengen wurden in Teflonbomben naß, oxidativ aufgeschlossen. Die quantitative Erfassung der Schwermetalle erfolgte mit Hilfe der Flammen- bzw. der flammenlosen Atomabsorption.

Arbeitsvorschrift: je 2 g Gewebematerial wurden in Teflonbomben eingewogen. Man gibt 4 ml Salpetersäure (65 %ig) zu und verschließt die Druckaufschlußapparatur. Die Gefäße werden 4 Stunden bei 140 ° C inkubiert. Nach dem Aufschluß wird der Rückstau in Becher-Gläser überführt und zur Trockne eingedampft. Dadurch wird überschüssige Salpetersäure entfernt. Für die quantitative Messung wird der Rückstand in 25 ml Aqua dest. aufgenommen.

Die quantitative Eisenbestimmung erfolgte mit Hilfe der sogenannten Flammenatomabsorptionsspektrometrie. Die Aufschlußlösung wurde nach Verdünnung direkt bei 251 nm gegen wäßrige Eichkurven gemessen. Die Elemente Chrom und Aluminium wurden mit Hilfe der flammenlosen Atomabsorption quantifiziert. Die Aufschlußlösung wurde dabei in die Graphitrohrküvette injiziert. Für die Auswertung wurden parallel wäßrige Eichlösungen bekannten Chrom bzw. Aluminiumgehaltes gemessen. Während die Aluminiumbestimmung bei 309 nm durchgeführt wurde, verwendeten wir für die Chrombestimmung die Resonanzlinie bei 358 nm. Parallel zu diesen Untersuchungen wurden sogenannte

Reagenzienleerwerte gemessen. An Stelle von 2 g Gewebematerial wurden 2ml Aqua dest. eingesetzt. Die Probenaufarbeitung dieser Leerwerte entsprach den für die Gewebeproben gemachten Angaben.

Die Flammenabsorptionsspektrometrie erfolgte mit dem Modell 405 der Firma Perkin & Elmer. Die flammenlose Atomabsorption mit dem Modell 400 der gleichen Firma in Verbindung mit der Graphitrohrküvette HGA 76.

Bemerkungen zur Methode

Zur quantitativen Bestimmung der Schwermetalle standen uns leider keine anderen als die oben beschriebenen Methoden zur Verfügung. Mit diesen Methoden kann aber das Gewebe nicht auf den Titangehalt hin untersucht werden. Ferner lagen bei den Chrom-Analysen alle Werte unterhalb der Nachweisgrenze von 12,5 µg/kg.

Die für die Eisenbestimmung bestimmten Gewebeproben wurden zwar rasch in ausgeblutetem Zustand in speziellen Behältern der weiteren Analytik zugeführt, dennoch ist eine starke Beeinflussung der gemessenen Werte durch den variierenden natürlichen Eisengehalt des Gewebes zu erwarten. Es wurde aber bei allen Probeentnahmen versucht, ähnlich zusammengesetzte Proben aus der genau definierten Entnahmestelle zu gewinnen. Der Vergleich zwischen den einzelnen Tieren ist dadurch möglich.

EIGENE ERGEBNISSE

Röntgenbefunde

Die unmittelbar nach der Implantation angefertigten Röntgenaufnahmen zeigten meist das gewünschte bzw. angestrebte Operationsergebnis in bezug auf eine einwandfreie Lage und Verschraubung des Implantats am Femurknochen des Kaninchens.

Wurden hier bereits Störungen festgestellt, wie z.B. eine falsche Lage des Implantats, abgesprengte Knochenteilchen, Fissuren oder Frakturen des Knochens, so wurde bei einem anderen Tier die Implantation wiederholt.

Auf den nach 3 bzw. 6 Monaten nach der Implantation angefertigten Röntgenaufnahmen sieht man bei der Mehrzahl nur eine sehr dünne bindegewebige Kapsel mit geringfügiger Kalkeinlagerung auf dem eingebrachten Metall. Dabei ließen sich zwischen den einzelnen Legierungen keine faßbaren Unterschiede feststellen. Davon wichen nur folgende Tiere ab:

Tier Nr. 55 a	(Leg.Nr. 2619 = Ti, 5Al, 2,5Fe)
Tier Nr. 0174 a	(Leg.Nr. 2619 = Ti, 5Al, 2,5Fe)
Tier Nr. 0177 a	(Leg.Nr. 2617 = Ti)
Tier Nr. 0179 a	(Leg.Nr. 2617 = Ti)
Tier Nr. 0179 b	(Leg.Nr. 2620 = Ti, 5Al, 2,5Fe, 1Ag)

Bei diesen Tieren konnte jeweils ein Bruch des Femurknochens mit überschießender Kallus- und Bindegewebsbildung festgestellt werden.

Histologische Beurteilung

Die untersuchten Knochenstücke zeigten im allgemeinen herdförmige, leichte Sklerosierungen der Corticalis und gehörige Verhältnisse im Mark. Davon wichen nur folgende Tiere ab:

- Tier Nr. 0167 (Leg. AISI 316, ID 8 Wochen)
Noch aktive periostale Knochenneubildung.
- Tier Nr. 0163 (Leg. AISI 316, ID 8 Wochen)
Totale frische Knochenmarksnekrose.
- Tier Nr. 0173 (Leg. 2618 = Ti, 5Al, ID 8 Wochen)
In Knochenkanälchen ganz umschriebene lymphozytäre Infiltrate.
- Tier Nr. 55 a (Leg. 2619 = Ti, 5Al, 2,5Fe, ID 12 Wochen-Fraktur!)
- In einem Block noch aktive periostale Knochenneubildung, umschriebene lymphozytäre Infiltrate. In einem anderen Block Fraktur mit zum Teil knöcherner Kallusbildung.
- Tier Nr. 0174 a (Leg. 2619 = Ti, 5Al, 2,5Fe, ID 24 Wochen-Fraktur!)
- Im Mark herdförmige ältere Nekrosen, periossal geringe, noch aktive Knochenneubildung.
- Tier Nr. 0179 a (Leg. 2617 = Ti, ID 24 Wochen-Fraktur!)
- Herdförmige ältere Marknekrosen.
- Tier Nr. 0179 b (Leg. 2620 = Ti, 5Al, 2,5Fe, 1Aa, ID 24 Wochen-Fraktur!)
- Periossale, geringe, chronische Entzündung, im Mark herdförmige ältere Nekrosen.

In den untersuchten Weichteilen sieht man bei der Mehrzahl der Tiere im Anschluß an eine regelrechte quergestreifte

Muskulatur eine schmale Lage kollagenreichen zellarmen Bindegewebes ohne Zeichen einer Metallose. Nur bei wenigen Tieren finden sich die Befunde einer Metallose:

Tier Nr. 0166 (Leg.2620 = Ti, 5Al, 2,5Fe, 1Ag,
ID 8 Wochen)

Tier Nr. 55 a (Leg.2619 = Ti, 5Al, 2,5Fe, ID 12 Wochen-
Fraktur!)

Geringfügige Metallose in einem zellarmen,
faserreichen, kollagenen Bindegewebe.

Tier Nr. 0173 (Leg.2618 = Ti, 5Al, ID 8 Wochen)

Geringfügige Metallose bei umschriebenem,
bindegewebig abgekapselten Granulations-
gewebe.

Tier Nr. 57 a (Leg.2617 = Ti, ID 12 Wochen)

Geringgradige Metallose in einem mäßig
zellreichen und noch mäßig faserreichen
Bindegewebe.

Tier Nr. 0167 (Leg. AISI, ID 8 Wochen) und

Tier Nr. 0174 (Leg.2619 = Ti, 5Al, 2,5Fe, ID 24 Wochen-
Fraktur!)

Stärkere Metallose mit ausgeprägter Gra-
nulationsgewebsbildung, außen aber schon
kollagenreiches Bindegewebe anschließend.

Es ergibt sich daraus folgende prozentuale Verteilung
für abweichende Veränderungen im Knochen und im Knochen-
mark:

	mit Einbeziehung der Frakturen	ohne Einbeziehung der Frakturen
insgesamt	19,4 % (n 36)	9,6 % (n 31)
AISI 316	28,5 % (n 7)	28,5 % (n 7)
alle Titanlegie- rungen	17,2 % (n 29)	4,5 % (n 22)
2617 = Ti	14,2 % (n 7)	0 (n 5)
2618 = Ti, 5Al	16,6 % (n 6)	16,6 % (n 6)
2619 = Ti, 5Al, 2,5Fe	25,0 % (n 8)	0 (n 6)
2620 = Ti, 5Al, 2,5Fe, 1Ag	12,5 % (n 8)	0 (n 7)

(siehe hierzu Abbildung 1 - Seite 24

Prozentuale Verteilung der Befunde einer Metallose:

	mit Einbeziehung der Frakturen	ohne Einbeziehung der Frakturen
insgesamt	16,7 % (n 36)	12,9 % (n 31)
AISI 316	14,2 % (n 7)	14,2 % (n 7)
Titanlegierungen	17,2 % (n 29)	13,6 % (n 22)
2617 = Ti	14,2 % (n 7)	14,2 % (n 7)
2618 = Ti, 5Al	16,6 % (n 6)	16,6 % (n 6)
2619 = Ti, 5Al, 2,5Fe	25,0 % (n 8)	0 (n 6)
2620 = Ti, 5Al, 2,5Fe, 1Ag	12,5 % (n 8)	12,5 % (n 8)

(siehe hierzu Abbildung 2 - Seite 25)

HÄUFIGKEIT VON KNOCHEN- UND KNOCHENMARKSVERÄNDERUNGEN



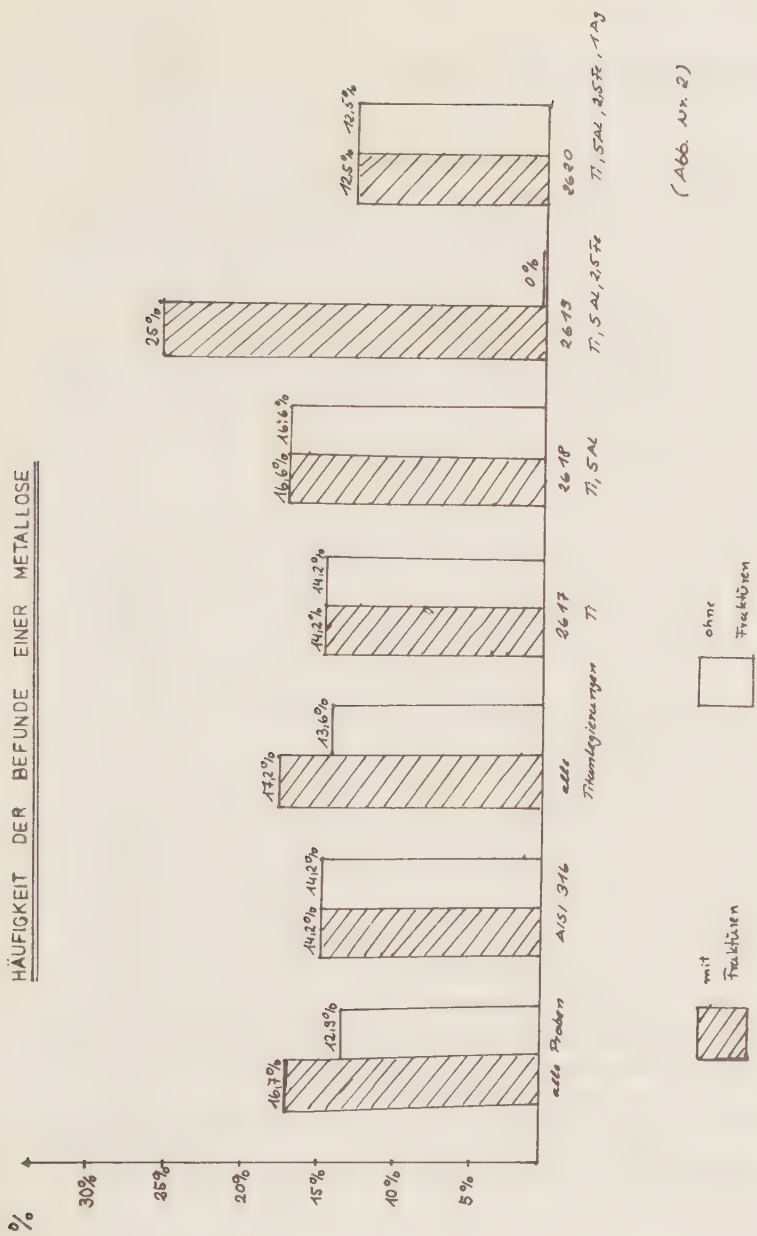
mit Frakturen



ohne Frakturen

(Abb. Nr. 1)

HÄUFIGKEIT DER BEFUNDE EINER METALLOSE



(Abb. Nr. 2)

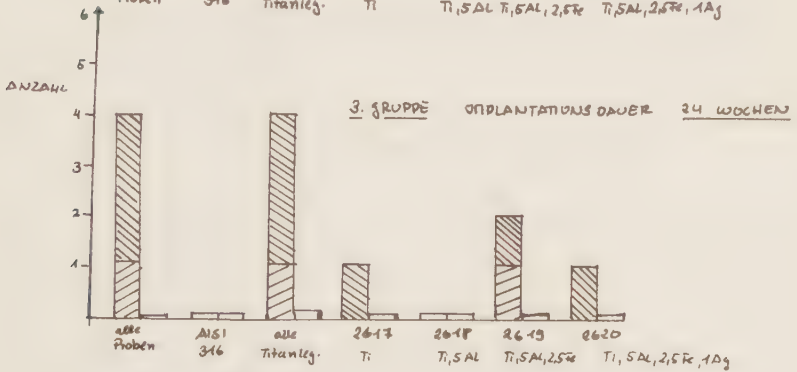
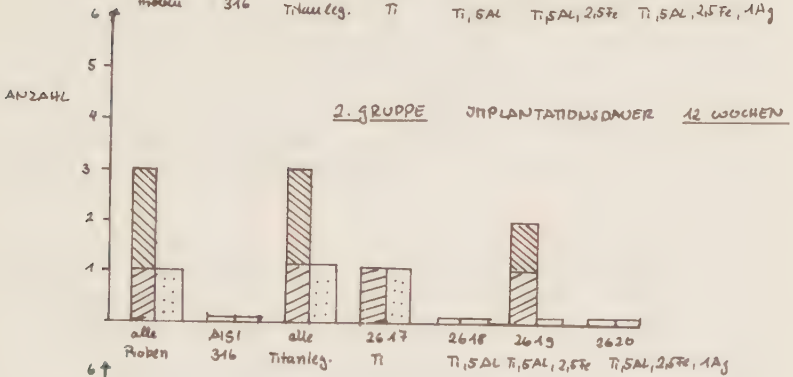
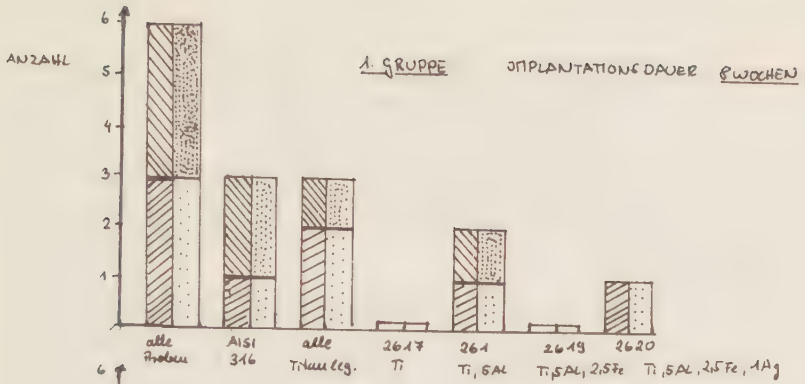
Bei Titanlegierungen wurde, wenn man die durch Frakturen ausgelösten Metallosen nicht berücksichtigt, bei 13,6 % eine geringfügige Metallose gefunden. Eine stärkere Metallose fand sich aber bei einem Implantat aus einer AISI 316 Legierung ohne daß eine schlechte mechanische Konstellation vorgelegen hätte.

Abb.Nr. 3 zeigt die Häufigkeit von abweichenden Knochen- und Knochenmarksveränderungen und von Veränderungen im Sinne einer Metallose in den Gruppen 1 bis 3 entsprechend der Verweildauer der Legierungen (Gruppe 1 = 8 Wochen, Gruppe 2 = 12 Wochen, Gruppe 3 = 24 Wochen). (siehe hierzu Seite 27)

Es zeigt sich, daß in den Gruppen 2 und 3, wenn man die durch Frakturen herbeigeführten Störungen nicht berücksichtigt, praktisch keine regelwidrigen Veränderungen im Sinne einer Metallose oder einer gestörten Knochenheilung zu finden sind.

Eine besondere Häufung von abweichenden Veränderungen zeigt sich in der 1. Gruppe.

Dies dürfte zum Teil daran liegen, daß die Experimente in dieser Gruppe als erste durchgeführt wurden und daher durch eine unzureichende Operationstechnik eine schlechtere biomechanische Konstellation gegeben war als in den beiden Gruppen 2 und 3. Die relativ kurze Implantationsdauer von 8 Wochen und der Umstand, daß nur an einem Femurknochen des Kaninchens ein Plättchen angeschraubt wurde und somit die Tiere das operierte Bein nur unzureichend belasteten, dürften dazu geführt haben, daß die schlechtere biomechanische Konstellation nicht zum Bruch des Femurknochens führte. Ferner wurde von Schuster (1975) und von Gördes, Kossyk und Holländer (1974) nachgewiesen, daß von der 6. bis



MIT FRAKTUREN DES KNOCHEN :



KNOCHEN + KNOCHENMARKS
VERÄNDERUNGEN



METALLOSE

OHNE FRAKTUREN DES KNOCHEN :



KNOCHEN + KNOCHENMARKS
VERÄNDERUNGEN



METALLOSE

zur 8. Woche die Umbauvorgänge im Knochen und im Weichteilgewebe besonders ausgeprägt sind.

In den Gruppen 2 und 3 fällt auf, daß Frakturen des Femurknochens nur bei Titanlegierungen auftreten. Dies dürfte wiederum zum Teil an einer unzureichenden Operationstechnik liegen.

Die entscheidende Ursache ist aber sicher darin zu sehen, daß die Schrauben und Plättchen aus Titanlegierungen zwar mit größter Sorgfalt manuell gefertigt wurden, im Vergleich zu den Schrauben und Plättchen aus der Legierung AISI 316 zwar dieselbe Form und Größe besaßen, aber nicht so gut poliert waren und somit das Eindrehen der Schrauben besonders viel Kraft erforderte und gelegentlich schon bei der Implantation zum Bruch des Femurknochens führte.

Werden alle oben genannten Störfaktoren und deren Folgen auf das "Einwachsen" des Implantats bei der Beurteilung ausgeschlossen, so konnte in den histologischen Untersuchungen kein Anhalt für eine Metallose durch die verwendeten Legierungen nachgewiesen werden.

Ergebnisse der quantitativen Erfassung der Schwermetalle durch die Flammen- bzw. flammenlose Atomabsorption

Auf Seite 30 sind die Einzelergebnisse der Eisen-Analyse zusammengestellt.

Abb. 4 zeigt die durchschnittliche Fe-Konzentration im Gewebe unmittelbar auf dem Implantat, aufgegliedert entsprechend den einzelnen Legierungen und der unterschiedlichen Liegedauer.

Abb. 5 zeigt die durchschnittlichen Eisen-Konzentrationen des Gewebes im Abstand von 1 bis 2 cm. Aufgegliedert wie Abb. 4.

Abb. 5 und Abb. 4 ergeben die Abb. 6.
Zusätzlich wurden die einzelnen Kontrollwerte getrennt aufgetragen.

Auf Seite 34 sind die Einzelergebnisse der Aluminium-Analyse zusammengestellt.

Abb. 7 zeigt die durchschnittlichen Aluminium-Konzentrationen des Gewebes unmittelbar auf dem Implantat.

Abb. 8 zeigt die durchschnittlichen Aluminium-Konzentrationen des Gewebes im Abstand von 1 bis 2 cm von den entsprechenden Implantaten.

Abb. 9 stellt eine Zusammenfassung der Abb. 7 und der Abb. 8 dar. Die einzelnen Kontrollwerte wurden getrennt aufgetragen.

Ergebnisse der Eisen-Analysen der Gewebeproben (ug/1g)

Kaninchen Nr.:		Abstand der Probe vom Implantat:		
Leg.Nr.:				
Implantations-				
dauer:		0 - 0,5 cm	1 - 2 cm	Kontrolle
55 a (2619) 12 Fr.		16,5	3	10,5
55 b (2619) 12		15,5	7	10,5
56 a (2620) 12		7	1,5	7,5
56 b (2620) 12		6,5	3,5	7,5
57 a (2617) 12		11	5,5	3,5
57 b (2617) 12		17,5	2,5	3,5
58 a (2618) 12		26,5	2,5	10
58 b (2618) 12		14,5	3,5	10
59 a (AISI) 12		8	3,75	10,5
59 b (AISI) 12		6,5	7,5	10,5
174 a (2619) 24 Fr.		25	15,5	27
174 b (2619) 24		15	19	27
175 a (2620) 24		17,5	10	14
175 b (2620) 24		9,5	5,5	14
177 a (2617) 24 Fr.		24	13	6,5
177 b (2617) 24		6	6	6,5
178 a (2618) 24		12,5	4	11,5
178 b (2618) 24		13	17,5	11,5
179 a (2617) 24 Fr.		30,5	9,5	21
179 b (2620) 24 Fr.		9	27	21
180 a (AISI) 24		9	4,5	8
180 b (AISI) 24		11	6,5	8

a = rechter Femurknochen
b = linker Femurknochen

Fr. = Fraktur des Knochens

2617 = Ti

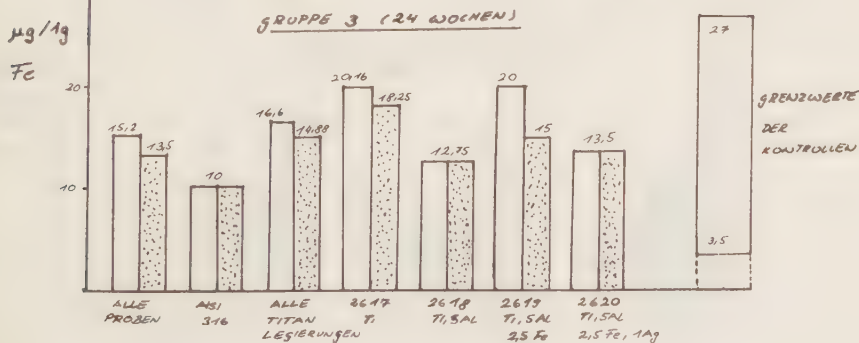
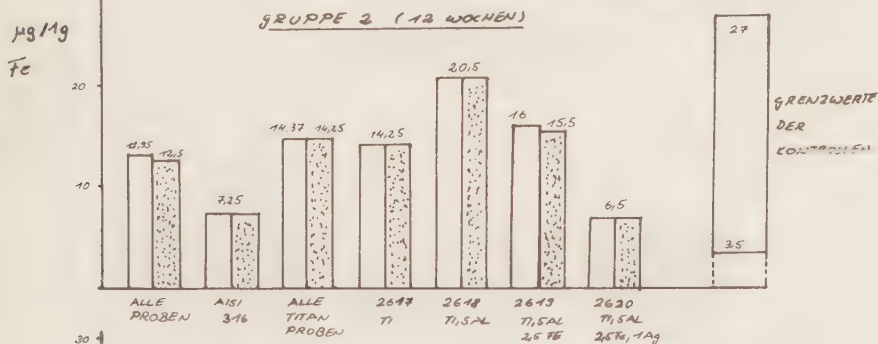
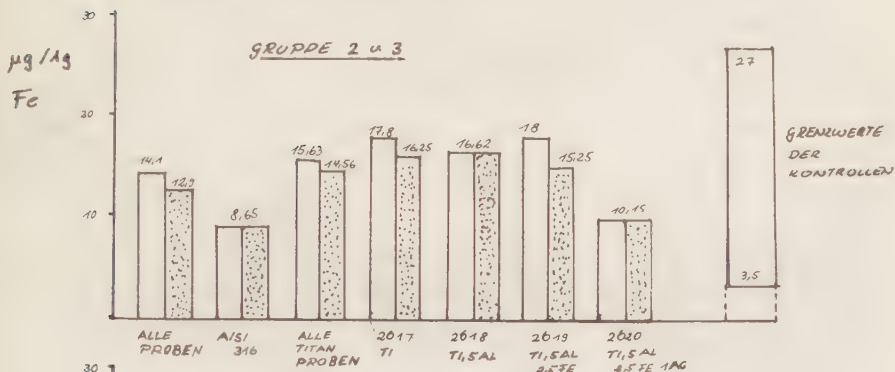
2619 = Ti, 5Al, 2,5Fe.

2618 = Ti, 5Al

2620 = Ti, 5Al, 2,5Fe, 1Ag.

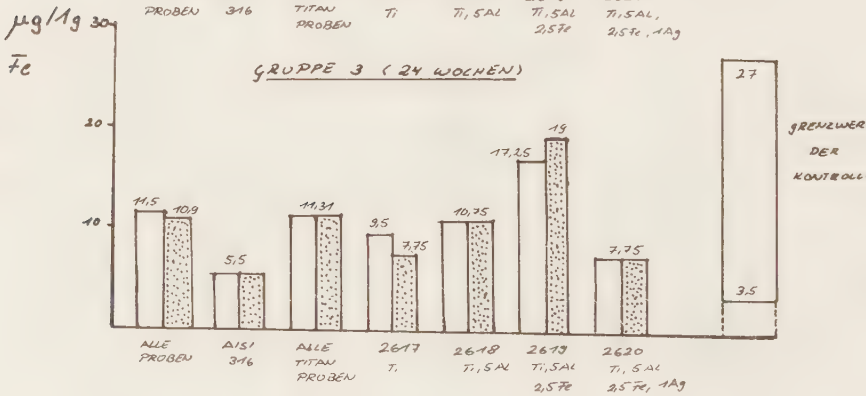
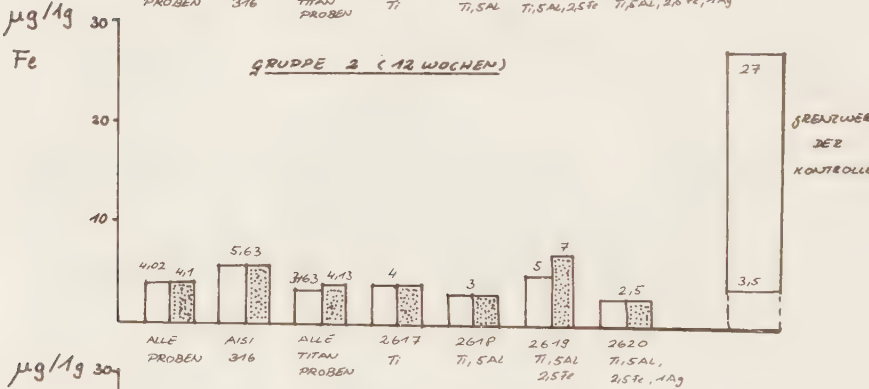
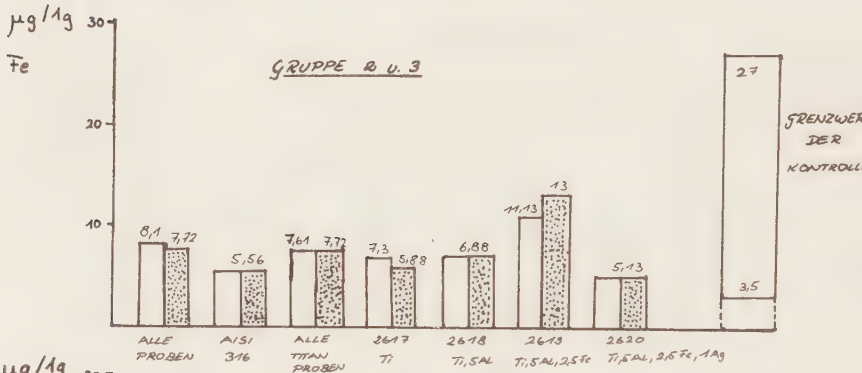
AISI = AISI 316 = V4A Suprastahllegierung der Firma
Synthes^R

DURCHSCHNITTliche FE - KONZENTRATIONEN IM GEWEBE
UNMITTELBAR AUF DEM IMPLANTAT (Nr. I)



- ☐ MIT FRAKTUREN DES KNOCHEN
- ☐ OHNE FRAKTUREN DES KNOCHEN

DURCHSCHNITTliche FE-KONZENTRATIONEN DES GEWEBES
IM ABSTAND VON 1 BIS 2 cm VOM IMPLANTAT (N. II)



□ MIT FRAKTUREN DES KNOCHEN

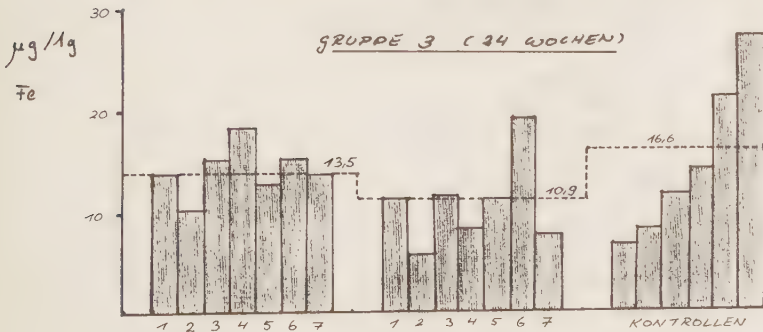
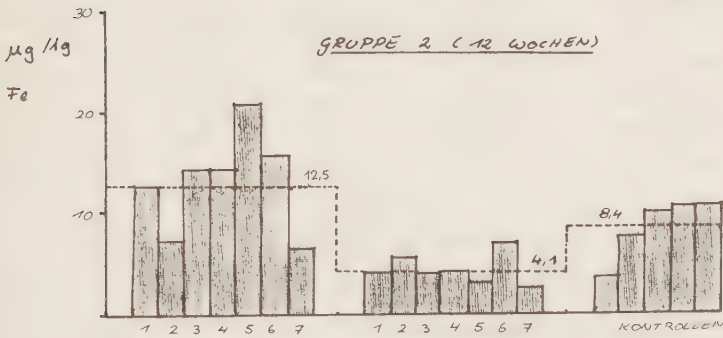
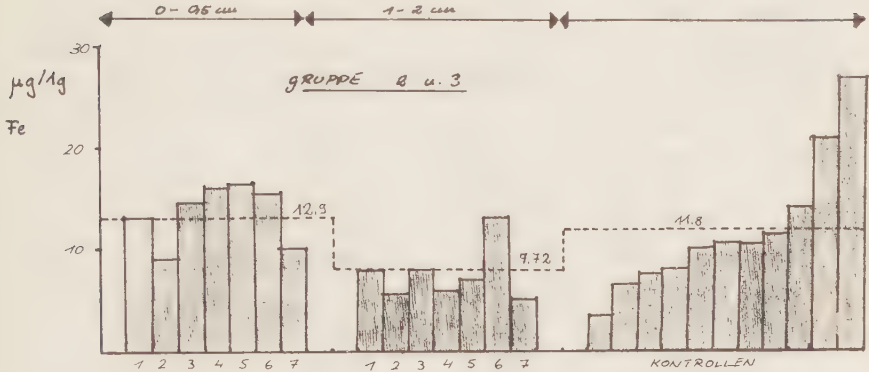
▨ OHNE FRAKTUREN DES KNOCHEN

(Abb. Nr. 5)

Abb. Nr. 4 und Abb. Nr. 5 (ohne Frakturen)

ABSTAND DER PROBE VOM IMPLANTAT:

KONTROLLEN



1, ALLE PROBEN

2, AISI 316

3, ALLE TITANLEGIERUNGEN

4, 2617 = Ti

5, 2618 = Ti, SAL

6, 2619 = Ti, SAL, 2,5Fe

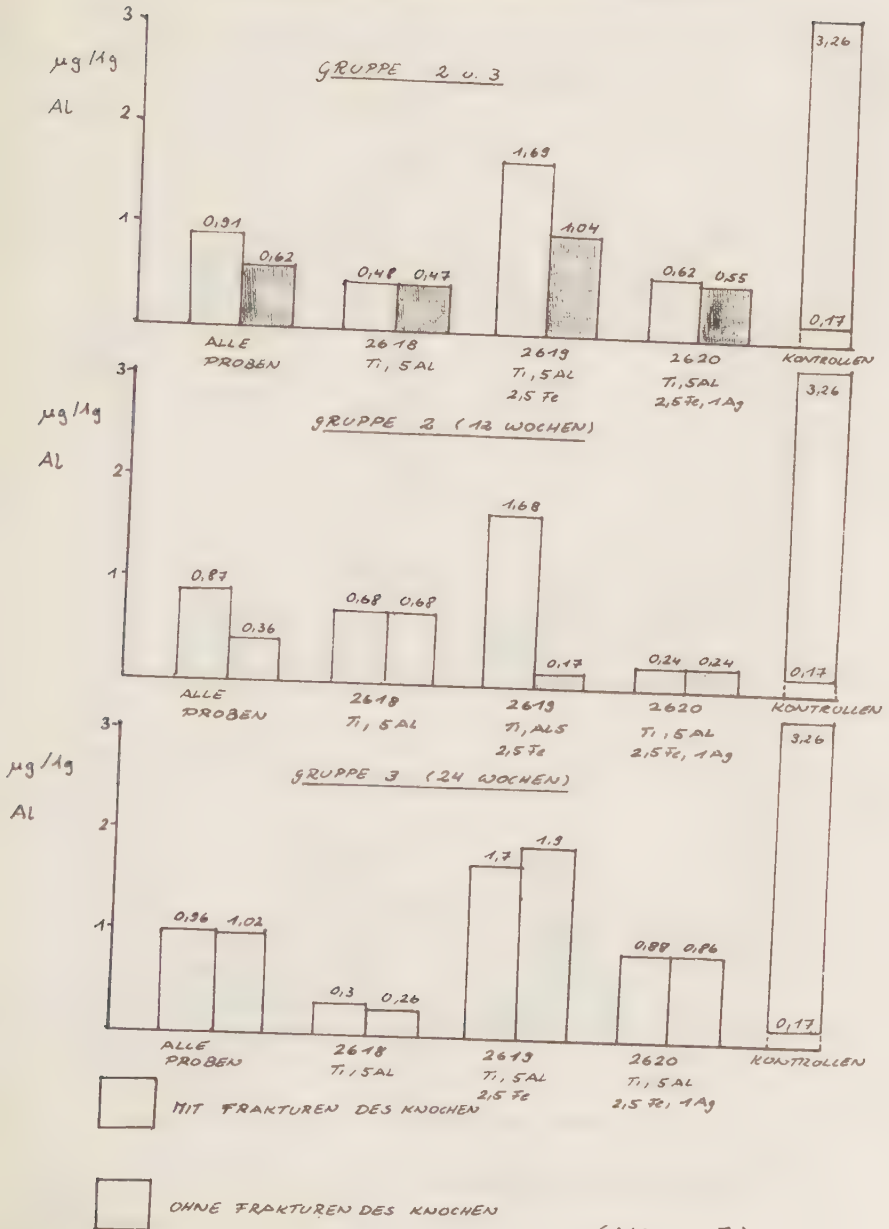
7, 2620 = Ti, SAL, 2,5Fe, 1Ag

Ergebnisse der Aluminium-Analysen der Gewebeproben (ug/1g)

Kaninchen Nr.:			Abstand der Probe vom Implantat		
Leg. Nr.:					
Implantations-					
dauer:			0-0,5 cm	1-2 cm	Kontrolle
55 a	(2619)	12 Fr.	3,19	2,73	0,28
55 b	(2619)	12	0,17	1,23	0,28
56 a	(2620)	12	0,305	0,44	3,26
56 b	(2620)	12	0,17	0,98	3,26
58 a	(2618)	12	0,63	0,54	1,04
58 b	(2618)	12	0,73	0,61	1,04
174 a	(2619)	24 Fr.	1,48	0,92	3,17
174 b	(2619)	24	1,92	1,74	3,17
175 a	(2620)	24	1,28	0,54	0,91
175 b	(2620)	24	0,43	0,69	0,91
178 a	(2618)	24	0,26	0,18	0,17
178 b	(2618)	24	0,33	1,75	0,17
179 b	(2620)	24 Fr.	0,93	0,13	0,18

a = rechter Femurknochen
 b = linker Femurknochen
 Fr. = Fraktur des Femurknochens
 2618 = Ti, 5Al
 2619 = Ti, 5Al, 2,5Fe
 2620 = Ti, 5Al, 2,5Fe, 1Ag

DURCHSCHNITTliche AL-KONZENTRATION DES
GEWEBES UNMITTELBAR AUF DEM IMPLANTAT (I)



DURCHSCHNITTliche AL-KONZENTRATIONEN DES GEWEBES
IN ABSTAND VON 1 BIS 2 cm VOM IMPLANTAT (N. II)

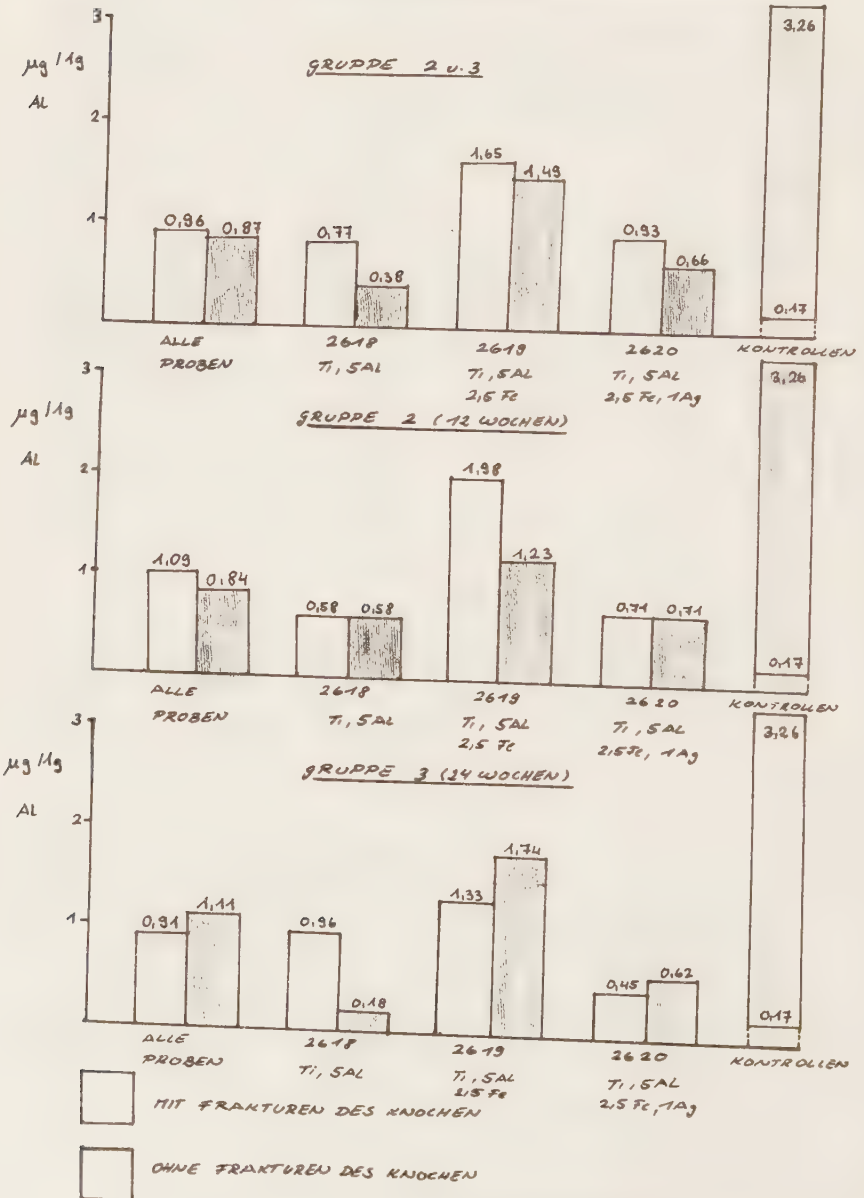
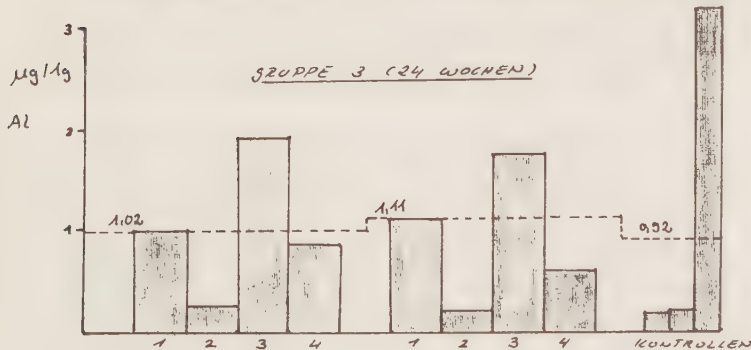
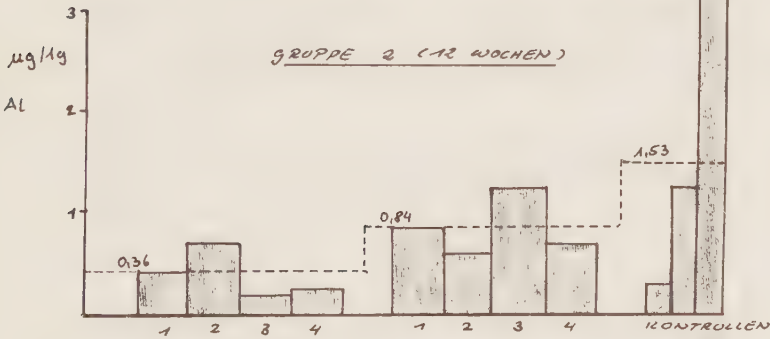
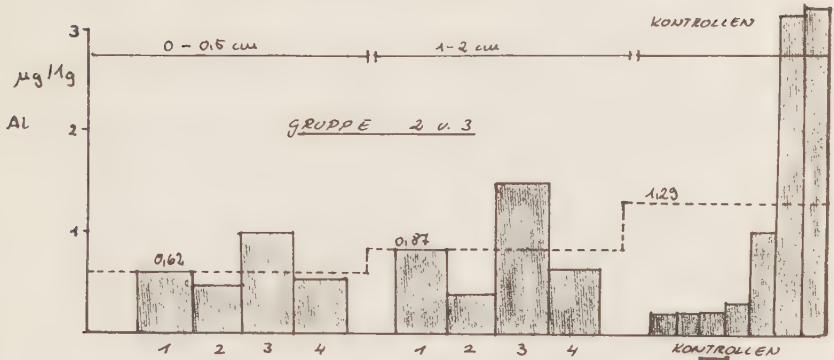


Abb. Nr. 7 und 8 (ohne Frakturen)

ABSTAND DER PROBE VOM IMPLANTAT:



1, ALLE PROBEN

3, 2619 = Ti, 5AL, 2,5Fe

2, 2618 = Ti, 5AL

4, 2620 = Ti, 5AL, 2,5Fe, 1Ag

Ergebnisse der Eisenanalysen

(Abb. 4, 5 und 6)

Die gemessenen Eisenkonzentrationen im Gewebe lagen zwischen 27 und 3,5 ug/1g Probegewebe. Diese beiden Grenzwerte wurden bei den Kontrollproben aus den unbehandelten Extremitäten gefunden.

Dieses Ergebnis zeigt, daß die gemessenen Eisenkonzentrationen in unbehandeltem Muskelgewebe bereits großen Schwankungen unterliegen. Ein unterschiedlicher Fe-Gehalt des Muskelgewebes, ein mehr oder weniger ausgeprägtes Entbluten der Proben, der schwankende Gehalt der Proben an Bindegewebe und apparative und methodische Meßungenauigkeiten dürften zu diesen starken Schwankungen der Kontrollwerte geführt haben.

Der Vergleich Titanimplantate und AISI 316 (V4A-Stahl)-Implantate zeigt höhere durchschnittliche Fe-Konzentrationen bei den Titanimplantaten sowohl im Gewebe unmittelbar auf dem Implantat als auch in einem Abstand von 1 bis 2 cm. Da auch bei den Legierungen Nr. 2617 (Ti) und 2618 (Ti, 5Al), die praktisch kein Eisen enthalten, eine Erhöhung der Eisenkonzentration gefunden wird, können diese höheren Meßwerte nicht auf eine vermehrte Eisenionenabgabe der Titanimplantate zurückgeführt werden.

Eine Gewebskontamination durch chirurgische Instrumente bei der Entnahme von Probematerial konnte bei ähnlichen Versuchen von Schuster (1975) ausgeschlossen werden. Er konnte zeigen, daß bei den aus V4A-Stahl hergestellten Instrumenten keine Erhöhung der Chrom- und Molybdängehalte sich nachweisen ließ, wie es der Zusammensetzung des V4A-Stahls entsprechen würde.

Es konnte aber bei den AISI 316-Implantaten eine stärkere

Bindegewebs-Kapselbildung bei den Probeentnahmen gefunden werden, die aber nicht so ausgeprägt war, daß sie auch auf den Röntgenbildern eindeutig festgestellt werden konnte.

Eine stärkere Bindegewebs-Kapselbildung bei AISI 316-Implantaten konnte auch von Schuster (1975) nachgewiesen werden, während Titanimplantate in seiner Versuchsreihe völlig reaktionslos einheilten.

Dieser höhere Bindegewebsgehalt dürfte dazu geführt haben, daß bei AISI 316-Implantaten niedrigere Eisenkonzentrationen gefunden wurden, da Bindegewebe eisenhaltiges Muskelgewebe verdrängte bzw. ersetzte.

Eine weitere Ursache der höheren Eisenkonzentration bei Titanimplantaten dürfte die nicht optimale Oberflächengestaltung der Schrauben und Plättchen aus Titanlegierungen sein. Die dadurch erschwerte Einbringung der Titanimplantate und die schlechtere biomechanische Konstellation führte gehäuft zu Hämatomen, bzw. zur Anreicherung von eisenhaltigen Zellen oder Zellbestandteilen, und damit zu einem erhöhten Fe-Gehalt der Proben.

Dieser Einfluß einer schlechten biomechanischen Konstellation zeigt sich auch darin, daß, wie aus Abb. 4 und 5 hervorgeht, höhere Eisenkonzentrationen auch bei einem Bruch des Femurknochens gefunden werden.

Die bei den Implantaten aus der Legierung Nr. 2619 gefundenen höheren Eisengewebskonzentrationen können ebenfalls überwiegend auf die nicht optimale Oberflächenbeschaffenheit und die zufällig bei dieser Legierung anzutreffenden Häufung von mechanischen Störfaktoren zurückgeführt werden und weniger auf den Titan-gehalt der Legierung 2619 (Ti, 5Al, 2,5Fe), da bei der Legierung 2620 (Ti, 5Al, 2,5Fe, 1Ag) eine dem selben

Eisengehalt der Legierung entsprechende Eisengewebskonzentration nicht gefunden werden kann.

Abb. 6 zeigt ferner, daß eine höhere durchschnittliche Eisenkonzentration in den Gewebeproben aus der unmittelbaren Umgebung des Implantats und eine geringere durchschnittliche Eisenkonzentration in den 1 bis 2 cm entfernten Proben als in den Kontrollproben gefunden werden.

Da diese Beobachtungen auch für die nicht eisenhaltigen Implantate zutrifft, dürfte dem Eisengehalt der Implantate auch bei eisenhaltigen Legierungen nur eine geringe Bedeutung zukommen.

Die Hämatombildung, allgemein die Anreicherung von eisenhaltigen Zellen oder Zellbestandteilen, in der unmittelbaren Umgebung des Implantats durch einen mechanisch oder chemisch ausgelösten Reizzustand ist dafür verantwortlich zu machen.

Die von Schuster (1975) auch noch in einem Implantat-Abstand von 1 bis 2 cm festgestellte gesteigerte Stoffwechselaktivität und die dadurch gesteigerten Abräumreaktionen sowie der durch Schonung der operierten, schmerzenden Extremitäten ausgelöste Schwund der Muskelmasse führte zu der geringeren durchschnittlichen Eisenkonzentration der Proben aus dem Muskelgewebe im Abstand von 1 bis 2 cm.

Aus der Abb. 6 kann man weiter ablesen, daß nach 24 Wochen in der Regel höhere Eisenkonzentrationen gefunden werden, als nach 12 Wochen. Entsprechendes kann auch für die Aluminiumkonzentrationen festgestellt werden (Abb. 9).

Diese Beobachtung deckt sich nicht mit den Ergebnissen

anderer Experimentatoren. Zum Beispiel bei den Versuchen von Schuster (1975) wird das Maximum der Konzentration nach 10 bis 14 Wochen erreicht. Dann fällt diese Konzentration wieder ab.

Schuster unterließ eine Verschraubung seiner Implantate und konnte somit mechanische Komponenten, Metallabrieb und Spannungskorrosion ausschließen.

Die Implantate der vorliegenden Untersuchung wurden angeschraubt und somit konnten die oben genannten Störfaktoren während der gesamten Implantationsdauer wirksam werden.

Ergebnisse der Aluminium-Analysen

(Abb. 7, 8 und 9)

Im wesentlichen verhalten sich die Aluminiumkonzentrationen wie die Eisenkonzentrationen.

Auch hier wurde die höchste Aluminiumkonzentration mit 3,25 ug/1g Naßgewicht und die niedrigste Aluminiumkonzentration mit 0,17 ug/1g bei den Kontrollproben gefunden.

Bei Frakturen des Femurknochens wurden ebenfalls in der Regel höhere Aluminiumkonzentrationen festgestellt. Ebenfalls auffallend höhere Werte werden bei den Proben der Legierung 2619 festgestellt. Dies kann als zusätzlicher Hinweis auf die zufällig schlechtere biomechanische Konstellation interpretiert werden.

Anders ist die räumliche Verteilung der Aluminiumkonzentrationen. Die niedrigste durchschnittliche Al-Konzentration finden sich im Gewebe unmittelbar auf der Legierung. Höhere Werte finden sich im Abstand von 1 bis 2 cm. Die höchsten Durchschnittswerte finden sich in den Kontroll-

proben. Geht man von der Feststellung Schusters aus, daß die höchste Stoffwechselaktivität in der unmittelbaren Umgebung des Implantats zu finden ist und mit zunehmendem Abstand abnimmt und geht man ferner davon aus, daß eine gesteigerte Stoffwechselaktivität zu einem vermehrten Aluminiumionenabtransport führt, so können die beobachteten Konzentrationen hinreichend erklärt werden.

Aluminium ist in Legierungen, besonders aber in Titanlegierungen stabil, wie Beobachtungen von Hirschhorn und Mitarbeiter (1971) zeigen. Freiwerdende Aluminiumionen, wie sie zum Beispiel besonders bei der Implantation von Aluminiumreinmetall gebildet werden, werden besonders rasch aus dem Gewebe abtransportiert. Dieser Umstand der Al-Implantatauflösung war bei der Anwendung des Aluminiums als Implantatwerkstoff um die Jahrhundertwende besonders erwünscht.

DISKUSSION

Nahezu alle wichtigen Metalle wurden im Laufe der Osteosynthesegeschichte implantiert. Gold, Silber, Platin, Kupfer, Blei und Eisen waren die ersten zur Implantation verwendeten Metalle.

Silber wurde bereits 1877 von Lister für eine Patella-
naht verwendet.

Eine Aluminiumplatte wurde erstmals 1893 von Booth und Curtis zur Defektdeckung am Schädeldach herangezogen. Etwa ab 1920 wurden überwiegend Allenthesen aus V2A-Stahl hergestellt.

1958 wurde die Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese gegründet. Die AO verwendet V4A-Suprastähle (AISI 316, AISI 316 L) für ihre Implantate.

Trotz laufender Verbesserung der Eisenbasis-Legierungen besteht das Problem der Metallkorrosion weiter. In den letzten Jahren werden zunehmend Titanlegierungen zur Herstellung von Implantaten herangezogen, da man sich davon bessere Ergebnisse verspricht.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden Implantate auf Titanbasis und zum Vergleich die herkömmliche Legierung AISI 316 verwendet.

Verwendete Legierungen:

2617	= Ti,
2618	= Ti, 5Al
2619	= Ti, 5Al, 2,5Fe
2620	= Ti, 5Al, 2,5Fe, 1Ag
AISI 316	= Fe, 18-18Cr, 10-14Ni, 2-3Mo, 0,08C, 2 Mn

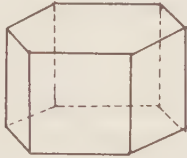
Aus der Chrom-Nickel-Stahlreihe werden fast nur noch

V4A-Stähle (AISI 316, AISI 316 L) verwendet, da eine Vielzahl von vergleichenden Untersuchungen an ausgebauten Allenthesen nach vielen Jahren klinischer Praxis eine besondere Korrosionsbeständigkeit dieser Legierungen unterstreichen (Scales, Winter, Shirley; Hicks, Cater; Ludwigson; Fischer, Zitter; Hondremont 1959). Der hohe Nickelgehalt bei diesen V4A-Legierungen stabilisiert die flächenzentrierte Struktur. Der Mo-Gehalt verringert die Anfälligkeit gegen Lochfraß. Der ABE-Wert liegt mit 480 mV deutlich oberhalb der von Clarke und Hickmann postulierten Passivitätsgrenze von +400 mV.

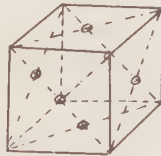
Aus den Untersuchungen von Brussatis und Müller sowie von Nonhoff geht hervor, daß dieser Stahl gut vertragen wird, und daß die lokal begrenzte Spaltkorrosion, die gelegentlich an Schraubensitzen auftreten kann, keine klinische Bedeutung hat. Außerdem besitzt er gute Festigkeitseigenschaften, läßt sich kalt verformen, zerspannen und in jede beliebige Form bringen. Mit diesen Eigenschaften erfüllt dieser Werkstoff die praktische Forderung nach einem brauchbaren Kompromiß zwischen Gewebsverträglichkeit, Festigkeit und wirtschaftlicher Verarbeitung in bestmöglicher Art und Weise. Die weite Verbreitung und die relativ guten klinischen Ergebnisse legen es nahe, Implantate aus diesem Werkstoff zum Vergleich mit den Titan-Basis-Legierungen heranzuziehen.

Titan-Basis-Legierungen

Titan besitzt eine hexagonale innenzentrierte Gitterform: (1)



Eisen, Aluminium und Silber eine kubisch flächenzentrierte Kristallform: (2)



Titan ist in kaltem Zustand verform- und leicht zerspannbar. Die auffallendsten Merkmale des Titan sind die Dichte ($d = 4,4 - 4,5 \text{ g/cm}^3$) und der niedrige Elastizitätsmodul ($E = 11000 - 13000 \text{ kg/mm}^2$). Diese Werte liegen etwa 30 - 40 % niedriger als die entsprechenden Werte bei Legierungen auf Eisen- oder Kobaldbasis. Bei gleicher Biegefestigkeit müssen Titanimplantate demnach stärker dimensioniert werden.

Ebenfalls besonders auffallend ist der hohe ABE-Wert (+3500 mV) des Titans. Titan erreicht damit den höchsten Wert der üblichen Implantatwerkstoffe und liegt damit mit seinem Wert zum Beispiel höher als Gold oder Platin.

Clarke und Hickmann, die die ABE-Reihe entwickelten, postulieren in dieser Reihe bei +400 mV eine Grenze, durch welche die Metalle und Legierungen auf das Körpermilieu bezogen, in korrosionsbeständige und korrosionsunbeständige geschieden werden. Vergleichende Untersuchungen von Scales, Winter und Shirley bestätigten diese Grenz.

Der hohe ABE-Wert von +3500 mV des Titan weist damit auf eine außerordentliche Korrosionsbeständigkeit, besonders gegen Lochfraß hin.

Trotz der außerordentlichen Korrosionsbeständigkeit besitzt das Reinmetall Titan keine besondere Bedeutung in der Osteosynthese, da seine Festigkeitswerte ungünstig liegen.

Anders bei den Titanlegierungen: Seit einigen Jahren werden Titanlegierungen mit verbesserten Eigenschaften hergestellt. Suto und Wanatabe (1971) entwickelten eine Titanlegierung (Ti, 2-5Al, 2-3Mo), deren Zerreißfestigkeit mit der von Titan vergleichbar, deren Verhältnis Festigkeit/Gewicht aber beinahe doppelt so hoch wie bei reinem Titan ist. Sie konnten durch In-vitro-Experimente zusätzlich nachweisen, daß ihre Titanlegierung ebenfalls eine ausgezeichnete Korrosionsresistenz besitzt.

Weitere bereits verwendete Titanlegierungen mit besseren Festigkeitswerten als Reintitan:

Ti, 6Al, 4V

Ti, Al, 7Mo

Ti, Al, 8Mo, 1V

GEWEBESVERTRÄGLICHKEIT VON TITAN UND TITANLEGIERUNGEN

Untersuchungen aus dem Bereich der Arbeitsmedizin

Nach Moschinski und Mitarbeiter (1959) gibt es keine epidemiologischen Hinweise, daß Titanstaub eine titaninduzierte Lungenfibrose hervorruft.

Untersuchungen von Verneti und Blina (1928) an Personen, die sehr lange mit Titanstaub exponiert waren, zeigten weder klinisch, röntgenologisch, noch im Blutbild pathologische Veränderungen.

Auch Schenitz, Moorman und Mitarbeiter (1964) konnten autoptisch bei einer Person, die 15 Jahre mit der Herstellung von Titanpigmenten beschäftigt war, keine entzündlichen oder fibrotischen Vorgänge in der Lunge nachweisen.

Diese Autoren betrachteten Titan bzw. Titanoxid als eine absolut inerte Substanz.

Määttä und Arstila (1975) wiesen darauf hin, daß die im pulmonalen Interstitium bei Arbeitern der Titandioxidherstellung beobachtete Zerstörung und leichte Fibrose den Substanzen Quarz und Silikaten zugeordnet werden muß, da diese Substanzen bei der Herstellung von Titandioxidpigmenten gegenwärtig sind.

Haut und Gewebeschädigungen durch Titan sind nicht bekannt (Hygienic Guide Series, 1973).

Titanverbindungen, wie Salicylate, Oxide und Tantate werden sogar zur Therapie von Hautschädigungen und als chirurgische Hilfsmittel verwendet (Ereaox, 1955 ; Browning, 1969).

Titanoxid, das bei der Korrosion von Titanimplantaten in äußerst geringen Mengen in den Körper gelangt, wird von der Industrie zur Herstellung von Nahrungsmittel-

zusätzen, Medikamenten und Cosmetics verwendet (Schaller, Valentin, 1977).

Hinweise für eine carcinogene, mutagene oder teratogene Wirkung von Titan oder seinen Verbindungen sind nicht bekannt (Valentin, 1977).

Obwohl von Mogilevskaya (1972, 1973) und von Stockinger (1962) und durch viele andere auf Titanbelastungen hingewiesen wurde und die spezifischen Expositionsbedingungen beschrieben wurden, finden sich in der Literatur keine Angaben für Dose-response-Relationships am Arbeitsplatz.

Nach der Meinung von Schaller und Valentin (1976) gehört Titan zu den Substanzen mit geringster Resorptionsquote und großer Toleranzbreite für den menschlichen Organismus. Dies gilt besonders für die industriell am weitesten verbreitete Titanverbindung, das Titanoxid, das auch bei der Korrosion von Titanimplantaten hauptsächlich entsteht.

Genaue Angaben bzw. Daten über die Absorption und Ausscheidung von Titanoxid beim Menschen sind nur wenige bekannt. Nach Schröder und Mitarbeiter (1963) sollen täglich 10 µg Titanoxid mit dem Urin ausgeschieden werden und 0,4 µg in der Lunge retiniert werden.

Perry und Perry (1959) fanden in einem "gepoolten" Normalurin einen mittleren Titanspiegel von 10,2 µg/l.

Einer großen Variationsbreite unterliegen auch die Angaben in der Literatur über den Titanspiegel in den verschiedenen menschlichen Organen.

Hamilton und Mitarbeiter (1973) fanden in der Lunge

die höchste Konzentration mit 3,7 µg/g Naßgewicht und den niedrigsten Titanspiegel mit 0,8 µg/g im Gehirn.

Crabel und Mitarbeiter (1967 u. 1968) fanden bei besonders exponierten Grubenarbeitern die höchsten Titankonzentrationen in der Lunge mit 119 µg/g Trockengewicht.

Generell schwanken die in der Literatur angegebenen Werte beträchtlich. So betont Valentin (1977), die Notwendigkeit der Titan-Analytik im biologischen Material zu verbessern, entsprechende neue Methoden zu erarbeiten und auf ihre Zuverlässigkeitskriterien zu prüfen, da augenblicklich keine ausreichend genaue und zuverlässige Methode zur Verfügung steht.

Bei der vorliegenden tierexperimentellen Arbeit bestand daher nicht die Möglichkeit, genaue Titan-Konzentrationen in den entsprechenden Proben zu bestimmen.

Untersuchungen an Organkulturen

Von Hullinger, Pohler und Straumann wurde die wachstumshemmende Wirkung von Metallen auf Gewebe und Organkulturen gemessen. Die Metalle wurden in Form von Pulvern, Oxyden, Salzen und Spänen in ihrem Einfluß auf Kaninchenfibrozytenkulturen geprüft.

Metall:	Anz.d. Kulturen	Wachstumshemmung			
		0	schwach	stark	total
Ag	30	24	-	6	-
Al	9	9	-	-	-
Co	24	-	-	-	24
Cr	21	6	12	3	-
CoO ₂	13	-	-	-	13
CrO ₂	9	3	3	3	-
Fe	40	37	3	-	-
Fe ₂ O ₃	9	9	-	-	-
Mo	27	21	6	-	-
Ti	15	9	3	3	-

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, zeigen alle aufgeführten Metalle, außer Co, nur eine geringe oder keine Toxizität. Ferner zeigt sich, daß bei einem toxischen Metall auch dessen Oxyd eine Toxizität aufweist und umgekehrt. Dennoch kann man aus solchen Versuchen keine quantitative Toxizitätsgrenze ablesen, da die wirksame Metallmenge stark von der Oberfläche abhängig ist.

Bei weiteren Versuchen durch Hullinger (1967), bei denen Metallchloridpulver in molaren Konzentrationen verwendet wurde, zeigte sich prinzipiell die gleiche Toxizitätsskala wie bei den Pulvern. Er konnte jedoch aufzeigen, daß deutliche konzentrationsabhängige Grenzen der Wachstumshemmung bestehen.

Titan, Aluminium, Eisen und Silber, die Ausgangsmetalle für die von uns verwendeten Titanlegierungen, erzielten relativ gute Werte im Vergleich zu den Ausgangsmetallen der üblichen Cr, Co, Mo-, Cr, Ni- und V4A-Stahl-Legierungen.

Hullinger (1967) führte auch Versuchsreihen mit den üblichen Implantatwerkstoffen durch. Dabei zeigten Pulver und Späne der bekannten Co, Cr, Mo sowie V4A-Legierungen ein völlig passives Verhalten, obwohl in beiden Legierungen die bekannt zytotoxischen Metalle Co und Ni enthalten sind.

Das Fehlen der zytotoxischen Wirkung dieser Legierungen führte Contzen alleine auf die Passivität zurück. Dabei wies er auch darauf hin, daß eine ausreichende Passivität nur bei homogenen Legierungen gegeben ist. Homogene Gefüge, wie sie bei den obengenannten zu den Versuchen verwendeten Legierungen vorlag, besitzen keine zytotoxische Wirkung, während heterogene Gefüge auch bei diesen Legierungen durch die aus zwei Phasen gebildeten Lokalelemente toxische Korrosionsprodukte an die Kultur abgeben und wachstumshemmend wirken. Aus dieser Beobachtung läßt sich ableiten, welche Bedeutung einer metallurgisch einwandfreien Fertigung der Implantate zukommt.

Da Titan und seine Legierungen nach Mueller (1970) über einen sehr dichten passivierenden TiO_2 -Film verfügen, darf angenommen werden, daß ein homogenes Gefüge vorausgesetzt, auch die Titan-Basislegierungen in Gewebekulturen ein völlig passives Verhalten zeigen.

Fremde und eigene Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen

Verschiedenste Tierversuchsreihen zur Testung der Gewebsverträglichkeit von Implantatwerkstoffen wurden in den letzten Jahren durchgeführt. Überwiegend wurden die üblichen Werkstoffe wie V4A-Stähle, Cr, Co, Mo-

Legierungen untersucht und Titan bzw. Titanlegierungen meist nur am Rande mit einbezogen. Die Untersuchungen, die auch Titan mit seinen Legierungen testen, unterscheiden sich aber meist stark in ihrer Versuchsanordnung und in der Art der Auswertung.

Schuster (1975) legte kleine Plättchen aus verschiedenen Reinmetallen und Legierungen zwischen Knochen und Muskulatur von Kaninchenläufen ein. Er unterließ eine Verschraubung um mechanische Komponenten, Metallabrieb und Spannungskorrosion auszuschließen. Er tötete die Tiere in Abständen von Wochen und entnahm definierte Proben aus verschiedenen Entfernungen vom Implantat, um den Wirkungsradius der Korrosion einerseits und eine eventuelle Metallintoxikation oder Verschleppung in andere Regionen andererseits festzustellen.

Makroskopische und histologische Untersuchungen am Knochen und an den Weichteilen aus dem Implantatlager wurden von Schuster (1975) und Contzen mit Mitarbeitern (1967) durchgeführt.

Geißler (1977) führte histo-morphologische Untersuchungen im metallumgebenen Bindegewebe nach Osteosynthesen von Unterschenkelfrakturen mit Platten und Schrauben aus Titan und aus Stahl durch.

Ferguson (1960) brachte zylindrische Implantate in Muskelgewebe von Kaninchen ein und bestimmte die Metallkonzentration in verschiedenen Zeitabständen, sowohl im Muskelgewebe als auch in Leber, Niere und Lunge.

Hirschhorn (1971) führte Versuche bei Meerschweinchen mit einer porösen Composite aus Titan und der Legierung

Ti, 6Al, 4Va durch, um die Gewebsverträglichkeit und die "Einwachszeit" zu testen.

Ähnliche Versuche wurden auch von Galante und Rostoker (1972) an Oberschenkelknochen von Hunden durchgeführt. Sie untersuchten zusätzlich die Scherfestigkeit am Verbund Knochen/Implantat.

Für unsere Versuchsreihe verwendeten wir eine der von Hagmann und Schenk (1965) entwickelten In-vivo-Untersuchungsmethode zur Testung der Gewebsverträglichkeit von Osteosynthesematerial ähnliche Versuchsanordnung. Hagmann und Schenk schraubten Schrauben aus verschiedenen Legierungen durch die Femora von Ratten. Wir schraubten kleine Plättchen an den Femurknochen von Kaninchen. Wir gingen davon aus, daß eine Verschraubung ohne Osteotomie dem Idealzustand einer stabilen Plattenosteosynthese sehr nahe kommt und konnten dadurch mögliche Störfaktoren durch eine instabile Osteosynthese weitgehend ausschließen. Es traten aber dennoch Frakturen des Femurknochen auf, die auf eine ungenügende Operationstechnik am Beginn der Versuchsreihe und auf nicht optimal oberflächenbehandelte Plättchen und Schrauben zurückzuführen sind.

Makroskopische Untersuchungsergebnisse

Schuster und Mitarbeiter (1975) konnten in der unmittelbaren Umgebung des Implantats alle Bestandteile der einzelnen Legierungen meist als Oxide oder Hydroxide nachweisen. Einzige Ausnahme das Titan, das durch die verwendeten Meßmethoden nicht erfaßt werden konnte.

Diese Metalloxide und Metallhydroxide führen entsprechend

dem verwendeten Metall zu typischen Verfärbungen des Mantelgewebes, des Implantatbettes, des Knochens und der Schraubenkanäle.

Contzen (1967) und Schuster (1975) fanden bei Titan keine Verfärbung und führten dies darauf zurück, daß Korrosionsprodukte bei Titanimplantaten nur in äußerst geringen Mengen auftreten und außerdem farblos sind. Hingegen beobachteten sie und verschiedene andere Experimentatoren eine leichte bis starke schwarzgraue Verfärbung bei Silberimplantaten.

Wir konnten nur geringe, schwarzgraue Verfärbungen bei der Legierung 2620 (= Ti, 5Al, 2,5Fe, 1Ag) und vereinzelt auch bei der Legierung AISI 316 feststellen. Stärkere Verfärbungen fanden sich, wenn zusätzlich bei diesen Legierungen Knochenfrakturen auftraten.

Contzen (1967) weist darauf hin, daß bei unverträglichen Implantaten ein dickerer Bindegewebsmantel anzutreffen ist.

Der Bindegewebsmantel war, abgesehen von den Frakturen, bei allen von uns getesteten Implantaten relativ dünn. Auf den Röntgenbildern zeigte sich diese Kapsel nur sehr diskret und nur gelegentlich fanden sich Kalkeinlagerungen.

Unterschiede in der Dicke der Kapseln waren bei den verschiedenen Legierungen nicht sichtbar. Nur makroskopisch wirkten die Bindegewebskapseln bei der Legierung AISI 316 etwas dicker.

Der Silberanteil der Legierung 2620 = Ti, 5Al, 2,5Fe, 1Ag, löste wie erwähnt eine grauschwarze Verfärbung des

metallumgebenden Knochen- und Weichteilgewebes aus. Diese Erscheinung wird als eine lokale Argyrose bezeichnet. Bei Osteosynthesen sollte heute wegen der Gefahr das Krankheitsbild einer Argyrose auszulösen, kein Silber mehr verwendet werden, auch wenn heute noch Silber in kolloidalen oder komplexen Silber-Eiweißverbindungen als Medikament verabreicht wird (Protargol^R, Targesin^R, Rollkur Gödecke^R). Schell und Hornstein (1974) konnten an einem Fall nachweisen, daß durch Targesin^R eine Argyrose an exponierten Hautstellen entstand.

Von Heubner (1939) ist eine echte Diffusion von Silber ins Gewebe nachgewiesen worden. Nach Hönigsmann (1973) wird silberhaltiges Protein zunächst von Makrophagen aufgenommen und in diesen Zellen als organischer oder anorganischer Komplex gespeichert. Nach dem Zugrundegehen der Makrophagen wird das Silber entweder erneut phagozytiert oder wenn es in einer Form nunmehr vorliegt, die keinen Phagazytosereiz mehr ausübt an extrazelluläre Strukturen angelagert, zu denen eine besondere chemische Affinität besteht. Nach Franken und Langhoff (1964) sind dies besonders die elastischen Fasern des Bindegewebes sowie Strukturen der Basalmembranen. Nach Grau und Winkler (1965) und Timm (1963) soll das im Gewebe abgelagerte Argyrie-Pigment aus Silbersulfid bestehen. Nach Schuster soll Silber mit den reichlich im Gewebe vorhandenen Chloridionen Silberchloridionen bilden.

Sowohl Silbersulfid wie Silberchlorid besitzt im menschlichen Gewebe keine keimabtötende Wirkung, die gelegentlich durch die Beimengung von Silber zu den Implantatlegierungen angestrebt wird.

Histologische Untersuchungen

Schuster (1975) und Contzen (1967) fanden bei instabilen Implantaten entzündliche Infiltrate mit zahlreichen Leukozyten, Makrophagen und Fibroblasten, Fremdkörperriesenzellen, Eisen-Kalk-Inkrustationen, Nekrosen, Rundzellenansammlungen und Fremdkörpergranulome.

Geißler (1977) stellte eine Infiltration im Kapselgewebe mit lymphozytären, nicht aber granulozytären Zellelementen fest. Die von metallischen Implantaten ausgehende Reizwirkung ist unterschiedlich und wird von Geißler auf einen noch nicht genau zu bezeichnenden, wahrscheinlich chemotaktisch wirksamen Stimulus mit Proteincharakter der Metalloberfläche zurückgeführt. Bei Implantaten aus Stahl traten mehr als doppelt so viele lymphozytäre Elemente im metallnahen Bindegewebe auf als bei reinen Titanimplantaten. Geißler weist ferner darauf hin, daß bei Stahl und Titan-Stahlkombinationen in ihrem metallumgebenden Bindegewebe eine sehr viel größere Anzahldichte von fibrohistiozytären Zellelementen gefunden wird, was auf eine reaktive Fibroplasie schließen läßt. Häufigkeit des Auftretens von Volumina von fixen und mobilen Bindegewebszellen und lymphozytären Infiltraten erlauben eine Aussage über die Gewebsverträglichkeit der verwendeten Materialien.

Bei der histologischen Aufarbeitung unserer Proben fanden sich fast ausnahmslos gehörige Verhältnisse.

Als seltene, abweichende Veränderungen im Knochen und im Knochenmark in der unmittelbaren Umgebung des Implantats fanden sich eine noch aktive periostale Kno-

chenneubildung, Knochenmarksnekrosen, umschriebene lymphozytäre Infiltrate und chronische Entzündungen.

Diese abweichenden Veränderungen traten fast ausnahmslos bei Proben auf, bei denen sich bereits im Röntgenbild eine Fraktur des Femurknochens zeigte.

Werden diese Proben mit zusätzlichen Frakturen nicht berücksichtigt, so fand sich im metallnahen Knochen und Knochenmark bei Implantaten aus der Legierung AISI 316, die nur 8 Wochen implantiert waren, in einem Fall eine noch aktive periostale Knochenneubildung und in einem weiteren Fall eine Knochenmarksnekrose. Bei den Titanimplantaten zeigte sich nur bei einem Implantat der Legierung 2618 (= Ti, 5Al, Tier Nr. 0173) ein ganz umschriebenes lymphozytäres Infiltrat im metallanliegenden Knochen.

In den untersuchten Weichteilen fanden sich ebenfalls bei der Mehrzahl der Tiere gehörige Verhältnisse ohne die Zeichen einer Metallose.

Werden ebenfalls die Tiere mit Frakturen nicht berücksichtigt, so fand sich eine geringfügige Metallose in einem zellarmen, faserreichen kollagen Bindegewebe bei dem Tier Nr. 0166 (Leg. 2620 = Ti, 5Al, 2,5Fe, 1Ag), eine geringfügige Metallose bei umschriebenem bindegewebig abgekapselten Granulationsgewebe bei dem Tier 0173 (Leg. 2618 = Ti, 5Al), eine geringgradige Metallose in einem mäßig zellreichen und noch mäßig faserreichen Bindegewebe bei dem Tier 57 a (Leg. 2617 = Ti) und eine stärkere Metallose mit ausgeprägter Granulationsgewebsbildung, außen aber schon kollagenes Bindegewebe anschließend bei dem Tier 0167 (Leg. AISI 316).

Eine noch genauere Niederlegung und Aufschlüsselung der histologischen Untersuchungsergebnisse wurde bereits

auf den Seiten 21 bis 28 bzw. Abb. 1 bis 3 durchgeführt.

Es ist bemerkenswert, daß diese festgestellten abweichenden Veränderungen fast ausnahmslos bei Tieren der ersten Versuchsgruppe anzutreffen sind. In dieser Gruppe wurden die Proben bereits nach 8 Wochen entnommen. Da in dieser ersten Gruppe auch die meisten Frakturen auftraten, kann angenommen werden, daß durch eine am Beginn der Tierversuche noch nicht optimale Implantationsmethode bei allen Tieren dieser Gruppe eine insgesamt schlechtere biomechanische Konstellation anzutreffen ist als bei den später operierten Tieren der Gruppen 2 und 3. In der schlechteren biomechanischen Konstellation dürfte auch die Ursache für die abweichenden Veränderungen zu suchen sein, da bei den Tieren mit der längsten Implantationsdauer von 24 Wochen bei allen Legierungen keine Zeichen einer Metallose gefunden werden konnten, obwohl Schuster (1975) nachweisen konnte, daß durch Metallunverträglichkeit bedingte Störungen über die gesamte Implantationsdauer hin anhalten.

Versucht man alle mechanischen Störfaktoren auszuschließen, so konnte vor allem bei den Tieren mit der längsten Implantationsdauer bei allen verwendeten Legierungen kein Befund einer Metallose nachgewiesen werden.

Analytische Untersuchungen des Gewebes auf Schwermetalle

Ferguson, Laing und Hodge (1960) fanden im Muskelgewebe in der Umgebung von zylindrischen Implantaten verschiedener Metalle und Legierungen nach zwei Monaten konstante Konzentrationen: (ppm der veraschten Substanz)

	Fe	Ni	Cr	Mo	Co	Total
V4A (AISI 316)	76	40	76	8	-	200
Vitallium			67	16	76	154
Titan						236

Die annähernd gleiche Größenordnung der Totale führt Ferguson darauf zurück, daß die Passivstromdichte für alle drei Metalle von derselben Größenordnung ist.

Pourbaix (1965) konnte mit einer potentiostatischen Messanordnung diese zur Erhaltung der Passivität notwendige Stromdichte messen. Dabei stellte er für V4A (AISI 316), Vitallium und Titan im Pferdeserum dieselbe Größenordnung der Stromdichte fest mit ca. $0,1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$.

Nach Contzen (1967) entspricht dies einer Metallabtrageschwindigkeit von 1,8 Angström/Stunde oder 1,6 Mikrometer pro Jahr. Das bedeutet, daß in 10 Jahren $\frac{16}{1000}$ mm von der Oberfläche der genannten Legierungen abgetragen werden.

Trotz dieser geringen Metallabtragung konnte Schuster (1975) alle in einer Legierung enthaltenen Metalle im metallnahen Gewebe nachweisen. Es konnte gezeigt werden, daß alle Metalle im Körper auch ohne die Einwirkung von mechanischen Komponenten korrodieren und sich im entstehenden Kapselgewebe und in abgeschwächter Form im unmittelbar angrenzenden Muskelgewebe ablagern. (Schuster, 1975; Contzen, 1967; Ferguson, Laing u.Hodge, 1960).

Ferguson und Mitarbeiter (1960) konnten auch Angaben darüber machen, ob sich diese Ionen in der Leber, Niere, Milz und Lunge anreichern. Sie stellten bei Kaninchen fest, daß in den ersten Wochen nach der Implantation die

Ionenkonzentration in diesen Geweben signifikant ansteigt und im Verlauf von 16 Wochen auf unbedeutende Werte absinkt.

Schuster (1975) konnte im Abstand von 4 cm und im Muskelgewebe der nicht behandelten Extremitäten keine Anreicherung von Schwermetallen finden. Auch die Möglichkeit einer "Kontamination" der Proben durch chir.Instrumente aus V4A-Stahl bei der Probeentnahme konnte er ausschließen.

Leider stand uns bei unseren Schwermetallanalysen keine Methode zur Verfügung, die es gestattet hätte, den Ti-gehalt des Gewebes zu bestimmen.

Ferner lagen die Gewebskonzentrationen für Chrom unter der Nachweisgrenze der von uns verwendeten Flammen- bzw. flammenlosen Atomabsorption.

Der Silbergehalt in den Proben wurde nicht gemessen.

Wir mußten uns daher auf die Bestimmung der Eisen- und Aluminiumkonzentrationen im Gewebe beschränken.

Die einzelnen Meßwerte, die räumlichen und zeitlichen Konzentrationsänderungen und das unterschiedliche Verhalten bei den einzelnen Legierungen wurde auf den Seiten 29 bis 37 bzw. Abb. 4 bis 9 festgehalten und aufgeschlüsselt.

Zusammengefaßt sind folgende Ergebnisse festzuhalten:

Die höchsten und die niedrigsten Meßwerte wurden jeweils in den Kontrollproben gefunden. Dies bedeutet, daß der Fe- und Al-Gehalt in unbehandeltem Gewebe bereits beträchtlich schwankt und bei den Proben aus dem implantatnahen Gewebe keine auffallend höheren und

niederen Werte gemessen wurden als in den Kontrollproben.

Der unterschiedliche natürliche Schwermetallgehalt des Gewebes, ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Entbluten der Proben, der schwankende Gehalt der Proben an Bindegewebe, apparative und methodische Meßgenauigkeiten mechanische Störfaktoren beeinflussen die gemessenen Analysewerte mehr als die Menge der ohne mech. Komponenten entstandenen Legierungs- bzw. Metallkorrosionsprodukte.

Bei einer zusätzlichen, im Röntgenbild festgestellten Fraktur liegen die gemessenen Fe- und Al-Konzentrationen höher.

Die Fe-Konzentration ist in dem unmittelbar dem Implantat anliegenden Gewebe höher und im Abstand von 1 bis 2 cm niedriger als im Kontrollgewebe.

Die bei den einzelnen Titanlegierungen gemessenen Fe-Konzentrationen liegen höher als bei der Legierung AISI 316, obwohl die Titanlegierungen zum Teil kein Eisen enthalten.

Die Fe- und Al-Konzentrationen im Gewebe bei Implantaten aus der Legierung 2919 (= Ti, 5Al, 2,5Fe) liegen geringfügig höher als bei den anderen Legierungen.

Nach 24 Wochen lagen die gemessenen Fe- und Al-Konzentrationen höher als nach 12 Wochen.

Die Al-Konzentrationen sind unmittelbar auf der Legierung am niedrigsten, etwas höher im Abstand von 1 bis 2 cm und am höchsten im Kontrollgewebe.

Berücksichtigt man auch die Frakturen, so ergeben sich daraus nur insgesamt etwas höhere Durchschnittswerte bei den einzelnen Legierungen. Eine besondere Häufung der Frakturen bei einer Legierung konnte nicht festgestellt werden.

Auf den Seiten 38 bis 42 wurde bereits der Versuch unternommen, Ursachen für diese Beobachtungen anzugeben.

Bei dem Vergleich der fünf verwendeten Legierungen weichen die Analysenergebnisse nur geringfügig voneinander ab. Leicht erhöhte Werte zeigen sich nur bei der Legierung Nr. 2619 (= Ti, 5Al, 2,5Fe).

Bei dieser Legierung wurden die Frakturen mit einbezogen, auch etwas häufiger Knochen und Knochenmarkveränderungen und Befunde einer Metallose gefunden. Dies wird an einer zufällig schlechteren biochemischen Konstellation bei den Implantationen dieser Legierung liegen. Ein schlechteres Korrosionsverhalten kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Durch die Schwermetall-Analysen lassen sich damit keine nachteiligen korrosiven Eigenschaften der getesteten Legierungen nachweisen. Mit gewissen Einschränkungen kann dies auch für die Legierung 2619 behauptet werden, da die Abweichungen nur sehr gering sind und sich die Meßwerte im Streubereich der Kontrollwerte befinden. Auch bei dem Auftreten von Frakturen erhöhten sich die Werte nur unwesentlich, was für eine hohe Korrosionswiderstandsfähigkeit der verwendeten Legierungen auch unter pathologischen Bedingungen spricht.

Unsere Ergebnisse decken sich damit mit den Beobachtungen anderer Untersucher.

So zählt Schuster (1975) Titan und seine Legierungen

zu den passivsten Metallen, die für Implantate in Frage kommen und sie sollten daher vor allem dann verwendet werden, wenn die Korrosionsrestenz weit im Vordergrund steht und die Festigkeit von untergeordneter Bedeutung ist.

Süry und Selmitsch (1976) halten Titanimplantate ebenfalls besonders geeignet für Langzeitimplantate, bei denen hohe Anforderungen an Körperverträglichkeit und Korrosionswiderstandsfähigkeit gestellt werden, damit zumindest vom metallischen Werkstoff her eine möglichst lange Funktionsdauer des Implantats gewährleistet ist.

Contzen (1967) schließt bei Titanlegierungen auch unter pathologischen Bedingungen eine Lochfraßkorrosion aus, da auch dann das notwendige Durchbruchspotential nicht erreicht wird.

Greener und Lautenschlager (1971) halten Titan und seine Legierungen für einen besonders interessanten Werkstoff, da sie die endogene Blutgerinnung am wenigsten von allen für die Osteosynthese verwendeten Metallen die endogene Blutgerinnung induzieren.

Hahn und Palick (1970) erscheint Titan mit seinen Legierungen besonders geeignet zu sein für die Herstellung der bemerkenswerten, mit pulvermetallurgischen Techniken gefertigten porösen Implantatkörper, da die guten Korrosionseigenschaften des Titan eventuelle Nachteile durch die große Oberfläche dieser Implantate vermeiden. Diese Implantate, die auch von Hirschhorn und Reynolds (1969) und von Galank und Rostoker (1972) aus Titanlegierungen hergestellt und erprobt wurden, gestatten den Weich- und Hartgeweben in die Poren einzuwachsen, wodurch die Prothesen besser fixiert werden können. Durch diese Maßnahme

werden, wie Hirschhorn und Reynolds (1969) fanden, die mechanischen Eigenschaften positiv verändert. Legierungen sind wesentlich fester als der Knochen, aber als kompakte Körper besitzen sie ein schlechteres Dämpfungsvermögen. Diese unterschiedlichen Eigenschaften führen zu Komplikationen an den Grenzflächen zwischen Prothese und Gewebe. Dieses Risiko wird durch poröse Implantate, die besser dämpfen und zusätzlich die besonderen Festigkeitswerte und Elastizitätswerte der Titanlegierungen gemindert.

Schließlich haben in-vitro und in-vivo-Korrosionstests der obengenannten Untersucher gezeigt, daß Titan und seine Legierungen in poröser Form nicht schlechter abschneiden als in kompakter Form.

Galank und Rostoker (1972) konnten zeigen, daß diese porösen Implantate aus Titanlegierungen bereits nach 6 Wochen vollständig durchwachsen sind und eine Scherfestigkeit am Verbund Knochen/Implantat von 20 kp/cm^2 bereits nach 2 Wochen besitzen.

Bei den bisherigen Untersuchungen stehen chemische und elektrochemische Ursachen für die Korrosion und die Metallose im Vordergrund. Es zeigte sich aber mehrmals bei den vorliegenden Untersuchungen, besonders deutlich wird dies in der Klinik, daß in der Mehrzahl der Fälle biomechanische Wechselwirkungen den Grund für eine Metallose darstellen. Falsch gewählte und falsch geformte Platten und Schrauben, eine unzureichende Operationstechnik oder ein nicht-Beachten der Gesetze der Bruchheilung, wie sie etwa von Pauwels (1965) unter der besonderen Berücksichtigung der Druck- und Zugbelastung und der festen Fixation aufgestellt wurden, führen in den meisten Fällen zu einer abnormen biomechanischen

Konstellation, die Nicole als erster beschrieben hat. Diese abnorme biomechanische Konstellation führt dann über die Spannungs- und Reibungskorrosion zur Schädigung des Gewebes und zur Zerstörung mit Funktionsverlust des Implantats.

Contzen (1967) stellt daher für die Klinik die Forderung auf, daß nur hochwertige Materialien verwendet werden sollen, daß für das jeweilige Ziel der Therapie in der Osteosynthese die geeignetste Legierung ausgewählt werden soll.

Titan und Titanlegierungen mit ihrer besonderen Korrosionsresistenz und Gewebsverträglichkeit sind für ausgewählte Fälle, die eine lange Implantationsdauer erfordern, sicher besonders geeignete Metalle.

ZUSAMMENFASSUNG

An die Femura von Kaninchen wurden Plättchen aus V4A-Stahl (AISI 316, Firma Synthes^R) und verschiedenen Titanlegierungen (2617 = Ti; 2618 = Ti, 5Al; 2618 = Ti, 5Al, 2,5Fe; 2620 = Ti, 5Al, 2,5Fe, 1Ag) angeschraubt. Durch die Verschraubung wurde versucht einen Zustand zu erreichen, der einer ideale, festen Osteosynthese sehr nahe kommt.

Durch makroskopische, röntgenologische, histologische und atomabsorptionsanalytische Untersuchungen des implantatnahen Gewebes wurde die Korrosionsresistenz und die Gewebsverträglichkeit der genannten Legierungen untersucht.

Insgesamt wurden 36 Implantationen vorgenommen, 50 Proben für analytische und 72 Proben für histologische Untersuchungen im Abstand von 8, 12 und 24 Wochen entnommen.

Um eine größere Angriffsfläche für Korrosionsprozesse zu erhalten, wurden die Plättchen und Schrauben aus Titan bzw. Titanlegierungen nur grob poliert.

Alle Titanlegierungen waren bereits nach 8 Wochen fest "eingewachsen".

Bei fünf Tieren traten Frakturen des Femurknochens auf, die auf eine ungünstige biomechanische Konstellation zurückzuführen sind.

Bei der makroskopischen Untersuchung wurden nur bei den Silber und Eisen enthaltenen Legierungen geringe schwarz-graue Verfärbungen des Implantatbettes gefunden. Die histologischen Untersuchungen zeigten in der Mehrzahl regelrechte Verhältnisse im Knochen und im Knochenmark und in den umliegenden Weichteilen. Davon abweichende Befunde konnten fast ausnahmslos auf mechanische Störfak-

toren zurückgeführt werden. Die Al- und Fe-Analysen zeigten keine auffallende Zunahme der Legierungsbestandteile im Gewebe. Die gemessenen Werte blieben alle im Streubereich der Kontrollen aus den unbehandelten Extremitäten der Kaninchen.

Bei der Legierung 2619 = Ti, 5Al, 2,5Fe zeigten sich nur geringfügig schlechtere Ergebnisse bei den Analysen und bei der histologischen Auswertung. Als Ursache konnten zufällig schlechtere biomechanische Gegebenheiten nicht ausgeschlossen werden.

Für die Klinik ergibt sich aus unseren Ergebnissen, daß auch für die untersuchten Titanlegierungen, die durch viele Untersuchungen gesicherte gute Korrosionsresistenz und Gewebsverträglichkeit des Titans erwartet werden kann. Diese Eigenschaften empfehlen die Anwendung von Titanlegierungen für Langzeitimplantate und Implantate mit einer großen Oberfläche (poröse Implantate). Titanlegierungen, die Silber enthalten, können unter Umständen das Krankheitsbild einer ArgYROSE auslösen und sollten daher keine Verwendung finden.

Eine keimabtötende Wirkung und damit eine Reduzierung von Infektionen bei Osteosynthesen durch Zulegieren von Silber ist nicht zu erwarten.

LITERATURNACHWEIS

Bauer, K.H.: Das Krebsproblem.

2. Aufl. Springer Berlin 1963

Beck, H. et.al.: Werkstoffprobleme bei Hüftimplantate.

Fachberichte der Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Biomedizinische Technik.

Erlangen, 2, 35 (1973)

Brussatis, F., M.Müller: Korrosionserscheinungen an Platten und Schrauben.

Langenbecks Arch.klin.Chir. 305 (1963), 17

Browning, E.: Toxicity of industrial metals.

2-n edition. Chapter 41, 333, London,
Butterworths 1969

Clarke, E., J.Hickmann: An investigation into the correlation between the electrical potential of metals and their behaviour in biological fluids.

J. Bone Jt. Surg 35 B (1953), 467

Clayson, D.H.: Chemical cancerogenesis.

Churchill, London 1962

Contzen, H., F.Straumann, E.Paschke, R.Geißendörfer :

Grundlagen der Alloplastik mit Metallen und Kunststoffen.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1967)

Crable, J.V., R.G.Keennan, F.R.Wolowicz, M.J.Knott,

J.L.Holtz, C.H.Gorski:

Amer.Ind.Hyg.Assos.J., 28, 8-12 (1967)

- Druckrey, H., H.Kamperl, D.Schmähl: Kanzerogene Wirkung metallischem Quecksilber nach intraperitonealer Gabe bei Ratten.
Z.Krebsforschung 61 (1957) 511
- Ereaux, L.P.: Canad. Med. Ass. J. 73, 47, 1955
- Ferguson, A., P.Laing, E.Hodge: The ionisation of metal implants in living tissues.
J. Bone Jt. Surg. 42 A (1960) 77
- Ferguson, A., A.Yoshihiko, P.Laing, E.Hodge:
Trace metal ion concentration in the liver kidney, spleen und lung of normal rabbits.
J.Bone Jt. Surg. 44 A (1962) 317
- Fischer, C., H.Zitter: Verhalten von chemisch beständigen Stählen im menschlichen Körper.
Werkstoffe und Korrosion 14 (1963) 753
- Franken, E., H.Langhof: Argyrosis universalis durch Tar-
gesin-Rollkuren.
Med.Klin. 59, 1094-1096 (1964)
- Galante, J., W.Rostoker: Mater.Des. Considerations Attachment Protheses Musculo-Skeletal Syst..
Clemson Symp. 1972, Clemson Univ., S.C. (USA)
- Geißler, B.: Histo-morphometrische Untersuchungen der durch Stahl und Titan induzierten Metallose.
Freiburg: Med. Diss. 1977

- Gördes, W., W.Kossyk, H.Hollander: Histologie und histomorphologische Veränderungen bei Plattenosteosynthesen nach Osteotomien an der Tibia bei Kaninchen.
Arch. orthop. Unfall-Chir. 82.82, 123-133
(1975) J.F.Bergmann Verlag München
- Grau, W., U.Winkler: Klinisches Bild der lokalen ArgYROSE. Arch.Ohr.Nas.Kehlkopfheilk. 184, 347 (1965)
- Greener, E.H., Lautenschlager in: Bioengineering, J.Brown, L.Stark und J. Jakobs.
Eds., Davis, Philadelphia Penn. 1971, S. 87/322
- Hagmann, R.: Vergleichende Untersuchungen über die relative Knochenbildung nach Implantaten von Metallschrauben in den Rattenfemur.
Med.Diss., Basel 1965
- Hahn, H., J.Palick: J. biomed Mater.Res. 4, 572 (1970)
- Hamilton, E.I., M.J. Minski, J.J.Cleary: The Science of the Total Environment.
1, 341-374 (1972/1973)
- Heath, J.C.: Cobalt as a carcinogen.
Nature (Lond.) 173 (1954) 822
- Henschen, J., W.Gerlach: Spektrographische Untersuchungen über die von metallischen Fremdkörpern (Al-lenthesen) ausgehenden Metallosen der Gewebe, besonders der Knochen.
Zbl. Chir. 61 (1934), 828-837

- Heubner, W.: Silber im Organismus
Kolloid z. 89, 110 (1939)
- Hicks, H.J., W.H. Cater: Minor reactions due to modern
metals.
J.Bone Jt. Surg. 44 B (1962) 122-128
- Hirschhorn, J.S. et al.: Mater Res. Symp. No.2, Teil 1,
S. 49 (1971)
- Hirschhorn, J.S., J. Reynolds, in: Research in Dental
and Medical Materials.
E.Korostoff Ed., Plenum, New York 1969,
S. 137-150
- Hönigsmann, H., K.Konrad, K.K. Wolf: Argyrose
Hautarzt 24, 24-30 (1973)
- Houdremont, M.: Handbuch der Sonderstahlkunde
Springer Berlin 1956
- Hullinger, L., O.Pohler, F.Straumann: Einfluß einiger
reiner Metalle auf das Wachstum von Kanin-
chenfibrocyten in Gewebeskulturen.
Bruns' Beitr. klin. Chir. (1967)
- Hygienic Guide Series: Titanium
Ame.Ind., Hyg.Assoc.J., 34, 275-7, (1973)
- Jesper, H., G.Grüzner: Korrosionsuntersuchungen an
rost- und säurebeständigen Stählen.
Nickelbericht 22 (1964)
- Kunze, E., K.Schwabe: Beitrag zur Passivität des Nickels.
Corrosion Sci. 4 (1964) 109

- Ludwigson, C.: Requirements for metallic surgical implants and prosthetic devices.
Techn.report 110, 5 Amer.Soc.to Metals 1955
- Määttä, K., A.U.Arstila: Lab. Invest. 33, 342, 1975
- Mogilevskaya, O., in Israelson, Z.I. et al.:
Problems of Industrial Hygiene and Occupational Pathology in Work with Rare Metals
Medicina, Moscow, 1973, pp. 147-156
- Moschinski, G., A.Jurisch, W.Rainl: Arch. Gewebepath.
Gewerbehyg. 16, 697, 1959
- Mueller, H.H., E.H.Greener: J. biomed. Mater.Res. 4,
27 (1970)
- Nicole, R.: Metallschädigung bei Osteosynthesen
Helv. chir. Acta, Suppl. 3 (1947), 1-74
- Nonhoff, J.: Metallkundliche Untersuchungen der bei
Osteosyntheseoperationen verwendeten Implantate
Diss., Münster 1965
- Notdurft, H.: Über die Sarkomauslösung durch Fremdkörperimplantationen bei Ratten in Abhängigkeit von der Form der Implantate.
Naturwissenschaften 42 (1955) 106
- Pauls, F.: Gesammelte Abhandlungen zur funktionellen Anatomie des Bewegungsapparates.
Springer-Verlag Berlin (1965)

Perry, H.M., E.F.Perry: J. Clin. Invest. 38. 1452
(1959)

Pourbaix, A.: A comparative review electrochemical
methods of anesing corrosion and the
behavior in practive of corrodible ma-
terial.
Corrosion Sci. 5 (1965) 677

Richmond, H.G.: The carcinogenicity of an iron-dextran-
complex.
Cancer Progress 160 Butterworth, London
1960

Ritter, G., A.Grünert: Experimentelle Untersuchungen
zu den mechanischen Eigenschaften des Kno-
chens im Hinblick auf die Druckosteosynthe-
sen.
Archiv für orthopädische und Unfall-Chirur-
gie 75, 302-316 (1973)

Scales, J.T., G.D.Winter, H.T.Shirley: Corrosion of
orthopaedic implants
J.Bone Jt. Surg. 41 B (1959) 810-820;
Brit.med.J. 1961 III 478-482

Schaller, K.H., H.Valentin: Münch.Med.Wschr.118, 1415,
1976

Schell, H., O.P.Hornstein: Über den histochemischen Sil-
ber-Nachweis bei Argyrose
Z.Hautkr. 49 (24) 1023-1030 Grosse Vrlg.
1974

- Schinz, H.R., E.Uehlinger: Der Metallkrebs: Ein neues
Prinzip der Krebserzeugung
Z. Krebsforsch. 52 (1942) 425
- Schröder, H.A., J.J.Balassa: Abnormal Trace Metals in
Man: Titanium
J.Chron.Dis. 16, 55-69 (1963)
- Schuster, J.: Die Metallose
Prakt.Chir.Heft 90, Enke Verlag Stuttg.
1975
- Semlitsch, M.: Implantatmetalle für Platten, Schrauben
und künstliche Gelenke in der Knochenchi-
rurgie.
Sonderdruck aus der tech.Tundschau 3/1972
- Seyfarth, H.: Die Prinzipien der Alloplastik
Deutsch.Gesund.-Wes. 10 (1955) 1282-1287
- Stokinger, H.A.: The metals: Titanium
pp. 1154-1158, Vol.II in:
Patty, F.A. (ed)
Industrial Hygiene and Toxicologie
John Wiley & Sons, N.Y. 1962
- Süry, R.M.Semlitsch: Gefügebau und Korrosionseigen-
schaften von Kobaldlegierungen für künstli-
che Gelenke
Sonderdruck aus "Sonderbände der praktischen
Metallographie" Band 6 "Metallographie-
schadenfallanalyse und Werkstoffentwicklung"
1976, S. 107-117, Dr.Riederer Verlag Stuttgart
- Suto, H., R.Wanatabe: Techol.Rep.Tohoku Univ.36, 15 (1971)

- Timm, F.: Histochemische Lokalisation und Nachweis
der Schwermetalle.
Acta Histochem.Suppl III, 142-158
(1963)
- Tomashov, N.: Passivity and corrosion resistance of
metal systems
Corrosion Sci. 4 (1964) 315
- Vallentin, H.: Biological Tests in Occupational Medi-
cine
Dok.Nr. 714/77 d
- Verneti, l.Blina: Riform.Med. 47, 1516, 1928
- Vetter, K.: Elektrochemische Kinetik
Springer Berlin 1961
- Wagner, H., Traud: Neue Osteosyntheseschrauben und ihre
Gewebeverträglichkeit.
Verh.dtsch.orthop.Ges.49 (1962) 418
- Zwicker, H.U.: Die Systeme Ti-Al-Cr und Ti-Al-V und
technische Titanlegierungen Ti, Cr5, Al3
und Ti, Al6, V4.
Zeitschrift für Metallkunde 47, 535 (1956)
- Zwicker, H.U., H.J.Schmid: Mechanical properties of
metallic materials for longterm use in
highly stressed locomotor systems
Engineering in Medicine 2
Advances in artificial hip und knee joint
technology.
M.Schaldach, D.Hohmann, R.Tull, F.Hein
Springer Verlag 1976, 257-272

Ich danke Herrn Professor Dr. med. F.P. Gall für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Professor Dr. med. H. Beck danke ich für die großzügige Unterstützung, besonders bei der Durchführung und Diskussion meiner Arbeit.

Herrn Dr. med. H.J. Schmid danke ich für die bereitwillige Hilfe und die wertvollen Ratschläge bei der Durchführung des experimentellen Teils dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Name : Ferstl
Vornamen : Joseph, Johann
Geburtstag u. -ort : 15.01.1951, Regensburg
Volksschule : 1957 bis 1961 in Wörth an der
Donau bei Regensburg
Albertus Magnus : 1961 bis 1971 in Regensburg
Gymnasium :
Zivildienst : 1971 bis 1973 in Ursberg b.Augsburg
(im Rahmen des Zivildienstes Aus-
bildung zum Heilerziehungspflege-
helfer bei Geistig Behinderten
Kindern)
Studium der Medizin SS 1973 bis WS 1974/75 Vorklinik
an der Universität Ärztliche Vorprüfung März 1975
Erlangen : SS 1975 bis WS 1975/76 erster
Abschnitt des klinischen Studiums
1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
März 1976
SS 1976 bis WS 1977/78 zweiter
Abschnitt des klinischen Studiums
2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
März 1978
SS 1978 bis WS 1978/79 praktisches
Jahr an dem Lehrkrankenhaus Fürth
und an der Universitätskinderkli-
nik Erlangen
3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
April bis Juni 1979

